

Tesis

**PERAN PROPILTIOURASIL SEBAGAI TERAPI INISIAL TERHADAP
KADAR T3, T4, TSH DAN IL-4 PADA PENYAKIT GRAVES**

Oleh: **YULIA MARINA**



**PROGRAM PENDIDIKAN PROFESI DOKTER SPESIALIS I
BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS/ RS Dr. M. DJAMILPADANG**

2011

**PERAN PROPILTIOURASIL SEBAGAI TERAPI INISIAL TERHADAP KADAR
T3, T4, TSH DAN IL-4 PADA PENYAKIT GRAVES**

Oleh:

YULIA MARINA

Tesis ini untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Spesialis Ilmu Penyakit Dalam pada Program Pendidikan Dokter Spesialis I

Dibetujai oleh:



Prof. Dr.dr.H. Asman Manaf, SpPD-KEMD
Pembimbing



Dr. Raveinal, SpPD
Pembimbing



dr. Eya Decroll, SpPD-KEMD, FINASIM
Pembimbing

Menyetujui:



Prof. Dr.dr.H. Asman Manaf, SpPD-KEMD
KPS PPDS Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas



dr.H. A.M.Hanif, SpPD, MARS
Ketua Bagian /SMF Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
BLU RS Dr. M. Djamil Padang

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT penulis ucapkan karena berkat rahmat Nya penulis telah dapat menyelesaikan makalah akhir ini dengan judul "**Peran Propiltiourasil Sebagai Terapi Inisial Terhadap Kadar T3, T4, TSH dan IL-4 Pada Penyakit Graves**". Makalah ini merupakan tugas dan persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

Mudah-mudahan hasil penelitian ini dapat memberikan sumbangan data bagi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, khususnya di bidang Endokrinologi.

Penulis menyadari bahwa tesis ini jauh dari sempurna. Oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran dari pembaca demi kesempumaan makalah ini.

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih banyak kepada berbagai pihak yang telah banyak membantu dan mempermudah jalannya penelitian ini yaitu antara lain :

1. Prof.Dr.dr.H. Asman Manaf, SpPD-KEMD, dr.H. Raveinal,SpPD, dr.H. Eva Decroli,SpPD-KEMD,FINASIM sebagai pembimbing yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan selama persiapan, pelaksanaan hingga penulisan tugas akhir ini.
2. Prof.Dr.dr.H. Asman Manaf,SpPD-KEMD selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis (KPS-PPDS) Ilmu Penyakit Dalam FK-UNAND yang telah memberikan kesempatan, bimbingan dan dukungan moril dalam menyelesaikan pendidikan ini.
3. dr.H. Eva Decroli, SpPD-KEMD, FINASIM selaku sekretaris Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Ilmu Penyakit Dalam FK-UNAND yang telah

memberikan kesempatan, bimbingan dan dukungan moril dalam menyelesaikan pendidikan ini.

4. Prof.Dr.dr.H. Nasrul Zubir, SpPD-KGEH, FINASIM selaku Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK-UNAND/RSUP Dr. M. Djamil Padang yang lama dan yang baru kepada dr.H. A.M.Hanif, SpPD, MARS, yang telah memberikan kesempatan, bimbingan dan dukungan moril dalam menyelesaikan pendidikan ini.
5. Prof.Dr.H. Hanif, SpPD-KHOM yang telah banyak memberikan nasehat dan dorongan moril selama penulis mengikuti pendidikan, baik selama dalam institusi maupun diluar institusi.
6. Prof.Dr.dr. Rizanda Machmud, Mkes yang telah membantu dalam melakukan analisis statistik data penelitian ini.
7. Dekan FK-UNAND dan Direktur RSUP. Dr.M. Djamil Padang yang telah memberikan kesempatan penulis mengikuti pendidikan keahlian Ilmu Penyakit Dalam.
8. Seluruh staf pengajar Ilmu Penyakit Dalam yaitu : Prof.Dr.H. Saharman Leman, DTM&H, SpPD-KKV, FINASIM, Prof.dr.H. Julius SpPD-KGEH, Prof.Dr.H. Syafril Syahbuddin, SpPD-KEMD, FINASIM, Prof.Dr.H. Nuzirwan Acang, DTM&H, SpPD-KHOM, FINASIM, Prof.Dr.H. Zulkarnain Arsyad, SpPD-KP, Prof.Dr.dr.H. Nasrul Zubir, SpPD-KGEH,FINASIM, dr.H. Djusman Djaafar (alm), SpPD-KGH, dr.H. Asri, SpPD, dr.H. Syaiful Azmi, SpPD-KGH, FINASIM, dr.H. Yerizal Karani, SpPD, SpJP, FIHA, dr. Syafruddin Tamar, SpPD-KKV, dr.H. A.M. Hanif, SpPD, MARS, dr. Najirman, SpPD-KR, dr.H. Armen Ahmad, SpPD-KPTI, dr.H. Irza Wahid, SpPD-KHOM, dr. Arnelis, SpPD-KGEH, dr.Hj. Rose Dinda, SpPD, dr. Saptino Miro, dr. Harnavi Harun, SpPD, dr. Drajat Priyono, SpPD, dr. Fauzar, SpPD, dr. Iskandar, SpPD, dr.Hj. Arina Widya Murni, SpPD-KPsi, dr. Eifel Faheri, SpPD, dr. Rony Yuliwansyah, SpPD, dr. Roza Kurniati SpPD, yang telah mendidik / mengajar penulis dalam memahami Ilmu Penyakit Dalam.

9. Dr. Tuti Prihandani, SpPK dan petugas Labkesda Gunung Pangilun Padang yang telah membantu penulis dalam sarana laboratorium yang dibutuhkan dalam penelitian ini.
10. Prof. Dr. dr. Hj. Ellyza nasrul, SpPK-K beserta petugas laboratorium serologi RS. Dr. M. Djamil Padang yang telah membantu penulis dalam penelitian ini.
11. Teman-teman sejawat residen atas bantuan dan kerjasama yang telah kita bina selama ini.
12. Para medis dan karyawan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam yang telah banyak membantu penulis selama ini.

Ucapan terima kasih yang tulus dan rasa hormat buat ayahanda Drs. H. Razali Akbar dan ibunda Hj. Bomar Elmi, yang telah banyak memberikan didikan, semangat dan berdo'a agar penulis dapat menyelesaikan pendidikan ini.

Ucapan terima kasih juga buat kakanda dan adinda: Mulfan Mamera, Ir. Arned Agusra, Mendri Novera, Romi Agusta SE, Diana Akbari SE yang selalu membantu, memberi semangat dan doanya dalam menyelesaikan pendidikan ini.

Kepada suamiku tercinta Novendra SH, terima kasih yang tak terhingga atas pengorbanan, kesabaran dan pengertian yang telah diberikan serta dengan setia mendampingi penulis dalam menjalani pendidikan ini.

Akhirnya penulis memohon perlindungan kepada Allah SWT semoga penulis dapat menjadi hamba-Nya yang selalu bersyukur atas nikmat dan karunia-Nya serta memanfaatkan ilmu yang didapat untuk digunakan di jalan yang diridhoi-Nya. Amiin

Padang, Mei 2011

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang masalah.....	1
1.2. Perumusan Masalah	6
1.3. Hipotesis	6
1.4. Tujuan Penelitian	6
1.5. Manfaat Penelitian	7
1.6. Kerangka Konseptual	8
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1 Kelenjar Tiroid	10
2.1.1. Anatomi Kelenjar Tiroid.....	10
2.1.2. Fisiologi Kelenjar Tiroid.....	11
2.1.3. Biosintesis Hormon Tiroid.....	11
2.1.4. Transportasi Hormon.....	13
2.1.5. Metabolisme T3 dan T4.....	13
2.2. Tirotoksikosis dan hipertiroidisme	13
2.2.1. Penyebab Tirotoksikosis.....	13

2.2.2. Penyakit Graves.....	14
2.2.3. Manifestasi ekstratiroidal penyakit Graves.....	14
2.3. Aspek Immunologis Penyakit Tiroid autoimun	15
2.3.1. Mekanisme penyakit tiroid autoimun.....	15
2.3.2. Patogenesis penyakit Graves.....	17
2.3.3. Faktor-faktor yang berperan pada terjadinya penyakit tiroid autoimun.....	23
2.3.4. Peranan interleukin 4 pada penyakit tiroid autoimun.....	28
2.3.5. Karakteristik fenotip tiroiditis Hashimoto dan penyakit Graves.....	30
2.3.6. Antigen yang berperan pada penyakit tiroid autoimun.....	30
2.4. Pemeriksaan Laboratorium.....	31
2.5. Pemeriksaan Radiologis.....	31
2.6. Pemeriksaan Optalmografi.....	32
2.7. Pemeriksaan lain-lain.....	32
2.8. Diagnosis.....	32
2.9. Pengobatan.....	33
2.9.1. Obat-obat antitiroid.....	33
2.9.1.1. Farmakologi obat anti tiroid.....	34
2.9.1.2. Pemakaian klinis dari obat-obat anti tiroid.....	38
2.9.1.3. Efek samping obat anti tiroid.....	45
2.9.1.4. Pemakaian obat anti tiroid selama kehamilan dan laktasi.....	47
2.9.2. Beta bloker.....	50

3.7.2. Instrumen yang diperlukan untuk penelitian.....	64
3.8. Prosedur dan pengumpulan data	65
3.8.1. Cara kerja, pengambilan sampel darah dan penyiapan serum.....	65
3.8.2. Persiapan instrumen untuk pengukuran.....	66
3.8.3. Pemeriksaan T3, T4, TSH dan IL-4.....	67
3.9. Analisis data	67
3.10. Kerangka Penelitian	68
BAB IV. HASIL PENELITIAN	69
4.1 . Karakteristik Penderita Penyakit Graves	69
4.2. . Kadar T3, T4, TSH dan IL-4 penderita Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU	70
4.2.1. Kadar T3 penderita Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU.....	71
4.2.2. Kadar T4 penderita Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU.....	72
4.2.3. Kadar TSH penderita Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU.....	73
4.2.4. Kadar IL-4 penderita Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU.....	74
4.3. Korelasi kadar T3, T4, TSH awal penderita Graves dengan IL-4 awal disertai korelasi penurunan kadar T3, T4 dan peningkatan TSH terhadap penurunan IL-4.....	78
BAB V. PEMBAHASAN	82
5.1 Karakteristik Penderita Penyakit Graves	82

5.1.1. Umur.....	82
5.1.2. Jenis kelamin.....	83
5.1.3. Riwayat merokok.....	84
5.1.4. Riwayat keluarga penyakit Graves.....	84
5.1.5. Gradasi struma.....	84
5.1.6. Lamanya menderita Graves.....	85
5.2. Hasil pengamatan kadar T3, T4, TSH dan IL-4 penderita Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU.....	87
5.3. Korelasi kadar T3, T4, TSH awal penderita Graves dengan IL-4 awal sebelum terapi disertai korelasi penurunan kadar T3, T4 dan peningkatan TSH terhadap penurunan IL-4 setelah terapi inisial PTU.....	90
5.4. Keterbatasan penelitian.....	92
BAB VI. PENUTUP	93
6.1. Kesimpulan	93
6.2. Saran	93
DAFTAR PUSTAKA	94
LAMPIRAN	

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1.1.	Kerangka Konseptual	8
Gambar 2.1.	Patogenesis penyakit Graves	18
Gambar 2.2.	Patogenesis penyakit Graves dihubungkan dengan optalmopati...	21
Gambar 2.3.	Patogenesis optalmopati Graves.....	21
Gambar 2.4.	Algoritma untuk diagnosis hipertiroidisme.....	33
Gambar 2.5.	Struktur kimia dari PTU dan metimazol, dibanding tiourea.....	34
Gambar 2.6.	Efek obat-obat anti tiroid.....	37
Gambar 2.7.	Pemakaian obat anti tiroid.....	40
Gambar 2.8.	Algoritma pemakaian obat-obat anti tiroid diantara pasien-pasien dengan penyakit Graves.....	41
Gambar 3.1.	Kerangka Penelitian	68
Gambar 4.1.	Kadar T3 penderita penyakit Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU.....	71
Gambar 4.2	Kadar T4 penderita penyakit Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU	72
Gambar 4.3.	Kadar TSH penderita penyakit Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU	73
Gambar 4.4.	Kadar IL-4 penderita penyakit Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU	74
Gambar 4.5.	Perubahan berdasarkan kadar awal IL-4 pada 25 penderita penyakit Graves.....	75
Gambar 4.6.	Efektivitas pemberian PTU secara inisial terhadap penurunan kadar IL-4 berdasarkan ukuran struma.....	76
Gambar 4.7.	Efektivitas pemberian PTU secara inisial berdasarkan lamanya keluhan Graves.....	77
Gambar 4.8.	Korelasi kadar T3 awal dengan IL-4 awal serum pada penderita penyakit Graves.....	78
Gambar 4.9.	Korelasi penurunan kadar T3 dengan penurunan kadar IL-4 serum setelah terapi inisial PTU pada penderita Graves.....	79
Gambar 4.10.	Korelasi kadar T4 awal dengan IL-4 awal serum pada penderita penyakit Graves.....	79
Gambar 4.11	Korelasi penurunan kadar T4 dengan penurunan kadar IL-4 serum setelah terapi inisial PTU pada penderita Graves.....	80
Gambar 4.12	Korelasi kadar TSH awal dengan IL-4 awal serum pada penderita penyakit Graves.....	80
Gambar 4.13	Korelasi peningkatan kadar TSH dengan penurunan kadar IL-4 serum setelah terapi inisial PTU pada penderita Graves.....	81

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Penyebab tirotoksikosis.....	13
Tabel 2.2. Faktor-faktor risiko penyakit Graves.....	27
Tabel 2.3. Obat yang dihubungkan dengan induksi penyakit tiroid autoimun.....	27
Tabel 2.4. Beda tiroiditis Hashimoto dengan penyakit Graves.....	30
Tabel 2.5. Efek samping obat-obat anti tiroid.....	46
Tabel 2.6. Pengobatan untuk penyakit Graves.....	53
Tabel 2.7. Pengobatan hipertiroidisme.....	54
Tabel 3.1. Jadwal penelitian.....	59
Tabel 4.1. Gambaran karakteristik penderita penyakit Graves.....	69
Tabel 4.2. Kadar hormon dan IL-4 penderita Graves sebelum dan setelah inisial PTU (n=25).....	70
Tabel 4.3. Kadar TSH sebelum dan setelah terapi inisial PTU.....	71
Tabel 4.4. Perubahan kadar IL-4 berdasarkan jenis kelamin setelah terapi inisial PTU pada 25 penderita penyakit Graves.....	76

DAFTAR SINGKATAN

Ts	: <i>T supresor</i>
Th	: <i>T helper</i>
APC	: <i>Antigen precenting cell</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
INF- γ	: <i>Interferon-γ</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
TCC	: <i>T cell clone</i>
NK	: <i>Natural killer</i>
ELISA	: <i>Enzyme linked immune sorbent assay</i>
T4	: <i>Thyroxine</i>
TT4	: <i>Total thyroxine</i>
FT4	: <i>Free thyroxine</i>
T3	: <i>Triiodothyronine</i>
TT3	: <i>Total triiodothyronine</i>
TSH	: <i>Thyroid stimulating hormone</i>
TPO	: <i>thyroid peroxidase</i>
Tg	: <i>thyroglobulin</i>
CTLA-4	: <i>Cytolytic T lymphocyte associated antigen-4</i>
TRAb	: <i>Thyrotropin receptor antibody</i>
TSAb	: <i>Thyroid- stimulating antibody</i>
TSI	: <i>Thyroid stimulating immunoglobulin</i>
TBAb	: <i>Thyroid blocking antibody</i>
TBII	: <i>Thyrothropin binding inhibitory immunoglobulins</i>
MRI	: <i>Magnetic resonance imaging</i>

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Lembaran Informasi Pasien
- Lampiran 2. Persetujuan Ikut Penelitian / Tindakan Medis (*Informed Consent*)
- Lampiran 3. Status penelitian
- Lampiran 4. Struktur Organisasi Penelitian
- Lampiran 5. Surat Pernyataan
- Lampiran 6. *Curriculum Vitae*
- Lampiran 7. Tabel Induk Hasil Penelitian

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang masalah

Penyakit tiroid merupakan penyakit yang banyak ditemukan di masyarakat, 5% pada laki-laki dan 15% perempuan. Penyebab terbanyak tirotoksikosis adalah penyakit Graves, terhitung kira-kira 60%-80% dari kasus hipertiroidisme di United States dan pada negara-negara lain dimana populasi dengan asupan yodium adekuat. Penyakit Graves kira-kira 5-10 kali lebih sering pada perempuan dibanding laki-laki, insiden sama diantara populasi Kaukasian dan Asia lebih rendah diantara Amerika Afrika. Usia dibawah 40 tahun adalah risiko tertinggi penyakit Graves. Prevalensi hipertiroidisme di Indonesia belum diketahui. Di Eropa berkisar 1 sampai 2 % dari semua penduduk dewasa. Penyakit Graves di Amerika $\pm 1\%$ dan di Inggris 20-27/1000 perempuan dan 1,5-2,5/ 1000 laki-laki. ^(1, 2, 3, 4, 5, 6)

Penyakit Graves adalah hipertiroidisme yang disertai dengan pembesaran tiroid difus dengan penyebabnya peristiwa imunologi. Penyakit Graves merupakan kondisi autoimun dimana terbentuknya antibodi IgG yang mengikat dan mengaktifkan reseptor tiotropin (disebut *thyroid-stimulating antibody (TSAb)*) yang menyebabkan hipertrofi dan hiperplasia folikuler yang berakibat membesarnya kelenjar dan meningkatnya produksi hormon tiroid. Penyakit Graves adalah gangguan multifaktorial, kerentanan genetik berinteraksi dengan faktor endogen dan faktor lingkungan. ^(1, 7)

Proses imunologi diperkirakan karena rendahnya klonal sel T supresor (Ts) secara genetik yang bertanggung jawab terhadap produksi TSAbs. Penyebab tirotoksikosis ialah kerusakan fungsi sel limfosit T supresor (Ts) sebagai sel regulator yang mengatur aktivasi dan menekan fungsi sel B. Interleukin-12 dan IFN- γ dihasilkan oleh makrofag/ sel dendritik (APC) mempengaruhi aktivasi sel T. Sel T naif yang terpajan antigen akan berkembang menjadi sel Th0. Sel T naif matang yang terpajan antigen akan menimbulkan aktivasi Th0 menjadi Th1 dan Th2. (1, 2, 8)

Sel T berperan pada inflamasi, aktivasi makrofag dalam fagositosis, aktivasi dan proliferasi sel B dalam produksi antibodi. Ada 2 macam sel T helper yaitu Th1 dan Th2. Sitokin yang diproduksi oleh sel Th2 akan membantu diferensiasi sel B menjadi sel plasma yang mensekresi antibodi. Sitokin yang diproduksi oleh sel Th2 berperan penting dalam produksi antibodi dibanding sitokin Th1. Penyakit Graves umumnya dihubungkan dengan penyakit predominan Th2. Faktor genetik berperan menimbulkan Th2 dominan pada penyakit Graves karena adanya ikatan reseptor CTLA-4 dan ligan B7 yang berperan dalam aktivasi sel T dan *self-tolerance*, jalur ini mengawali dan menimbulkan progresi penyakit autoimun. Mutasi pada gen dari ligan-ligan dan reseptor-reseptor ini dapat menimbulkan efek respon imun. (8, 9, 10, 11)

Sitokin diproduksi oleh limfosit intratiroidal yang menginduksi dan mempertahankan proses autoimun pada penyakit Graves. Interleukin-4 merupakan bagian dari sitokin tipe 2 yang memproduksi antibodi dan respon alergi. Paschke dkk menemukan berbagai pola peningkatan akumulasi IL-2, IL-4, IL-10 & INF- γ pada spesimen operasi tiroid dari pasien Graves dan Roura -Mir dkk mendapatkan bahwa limfosit yang menginfiltrasi tiroid memproduksi kedua sitokin tipe 1 dan tipe 2,

meskipun peranan aktivitas sel T bertanggung jawab dalam menimbulkan kerusakan autoimun dominan memproduksi IL-4. Interleukin-4 merupakan sitokin yang dihasilkan sel limfosit Th yang mempunyai peranan dalam aktivasi sel B untuk membentuk antibodi. Aso dkk (2006) dalam penelitiannya menemukan adanya penurunan jumlah limfosit Th1 pada penderita diabetes tipe 1 dan penyakit Graves. Interleukin-4 menginduksi perubahan isotipe ke IgG1, IgG3, IgG4 dan IgE. Interleukin-4 menstimulasi jumlah isotipe *Immunoglobulin G-secreting cells* (IgG3-SCs) yang dihubungkan dengan derajat beratnya penyakit Graves dan kadar TRAB disamping dapat juga merubah ke IgG1 yang bisa menstimulasi produksi TRAB secara efektif. (12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20)

Cluster of Differentiation (CD4⁺) bersifat pengatur dan CD8⁺ sebagai sel sitotoksik yang bisa melisis sel sasaran. Ada 2 tipe CD4⁺: Th1 dan Th2 yang berbeda dalam fungsi dan produk sitokinnya. Th1 mensekresi IL-2, INF- γ dan TNF β bisa menginduksi rusaknya sel sasaran dan Th2 mensekresi IL-4, IL-5, IL-10 dan IL-13 yang menginduksi pembentukan antibodi. Th2 selalu mensekresi IL-4. Penyakit Graves akan mengeksaserbasi respon imun dan menimbulkan inflamasi. (21, 22)

Penelitian Fisfalen ME dkk (1997) pada pasien tiroiditis Hashimoto dan penyakit Graves, didapatkan 53% klon Th0 berasal dari pasien penyakit Graves dan reaktif terhadap *human recombinant TSH-receptor extracellular domain* (TSH-R). Sebagian besar klon Th2 (82%) reaktif dan terbukti dari darah perifer dan 64% klon ini memproduksi IL-4 dan IL-10. (22)

Interleukin-4, IL-13 dalam sirkulasi dapat menstimulasi sintesis IgE sebagaimana IgG (TBII/TSAAb). Setelah terapi penyakit Graves dengan metimazol

selama 18 bulan maka kadar IL-4, IL-13 bisa normal atau tidak terdeteksi dan kadar yang terdeteksi biasanya lebih tinggi pada keadaan tanpa remisi/ rekuren daripada dalam keadaan remisi yang lama. Peningkatan Ig E dihubungkan dengan abnormalitas herediter. Dari penelitian pada penderita penyakit Graves didapatkan kadar IL-4 terdeteksi pada semua sampel dan kadarnya tinggi secara bermakna pada kelompok dengan peningkatan IgE daripada IgE normal. (8, 9 18, 22, 23)

Manifestasi klinis penyakit Graves meliputi gejala hipertiroidisme, pembesaran kelenjar tiroid difus, optalmopati infiltratif, dermopati. (1, 2, 3, 7, 23, 24, 25, 26, 27)

Pengobatan yang tepat untuk hipertiroidisme dan prognosis tergantung etiologi. Pengobatan tirotoksikosis dengan obat anti tiroid, β - bloker, ablasi radiasi iodin dan pembedahan. (1, 2, 3)

Pengobatan medikamentosa yang lazim digunakan adalah golongan tionamid terutama propiltiourasil (PTU). Efek PTU menghalangi proses hormogenesis intratiroid, mengurangi disregulasi imun intratiroid serta konversi perifer dari T4 menjadi T3, bersifat immunosupresif dengan menekan produksi TSAb melalui kerjanya mempengaruhi aktifitas sel T limfosit kelenjar tiroid. Efek immunosupresif PTU melalui induksi apoptosis leukosit intratiroid dan menurunkan jumlah sel-sel Th dan *natural killer* (NK). Kelebihannya cepat menimbulkan eutiroid dan remisi imunologi yang tergantung lamanya terapi. Pengobatan biasanya dibagi atas tahap inisial dan tahap pemeliharaan (menggunkan dosis obat yang lebih rendah), lamanya bervariasi tetapi efektif diberikan selama 12-18 bulan. Kekambuhan lebih sering terjadi pada perokok, ukuran gondok besar dan TSAb positif pada akhir terapi. Terapi

jangka panjang memerlukan monitoring terhadap reaksi alergi, agranulositosis & hepatotoksik. Pada penghentian terapi, angka kekambuhan sangat tinggi (50-60%). Operasi tiroid dapat menimbulkan morbiditas perioperatif, hipotiroidisme paska operasi dan biaya perawatan tinggi. Terapi radioiodin bisa menimbulkan hipotiroidisme dan neoplasma sekunder. Terapi pemeliharaan pada penderita penyakit Graves akan berpengaruh terhadap kadar IL-4, IgE dan TSAbs. (3, 6, 21, 28, 29, 30)

Diagnostik hipertiroidisme dimulai dengan tes kadar TSH. Jika hasil tes tidak pasti, tangkapan radioaktif dapat menentukan kemungkinan penyebabnya. Kadar T3, T4, TSH dan IL-4 dalam darah diukur dengan metoda ELISA. (2,21,26, 31, 32, 33)

Keragaman respon imun yang bersifat individual mempengaruhi pengobatan dalam hal lamanya pemberian obat. Hasil yang diharapkan pada akhir pengobatan adalah terjadi remisi yang serentak dari aspek hormonal dan imunologis serta tercapainya remisi untuk waktu yang lama. Dalam penanganan penyakit Graves, sulit untuk menetapkan secara tepat, bahkan dengan parameter hormonal, kapan waktu yang paling baik untuk menghentikan pengobatan. Proses imunologis dapat masih terus berlangsung pada saat kadar hormon tiroid dalam serum telah normal. Penghentian pengobatan pada saat ini berisiko terjadinya kekambuhan dalam waktu singkat. Keuntungan lain mempertimbangkan aspek imunologis dalam penatalaksanaan penyakit Graves adalah dalam hal pemilihan modalitas terapi. Pemakaian terapi radiasi ataupun bedah sebagai pengganti terapi medikamentosa, dapat lebih cepat diputuskan berdasarkan gambaran respon imunologis yang terlihat.

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, dengan dominasi IL-4 berperan penting pada peningkatan TRAb, IgE dan berhubungan dengan derajat beratnya

penyakit Graves yang disebabkan karena IL-4 menginduksi perubahan ke isotipe IgG1, IgG3, IgG4 dan IgE sehingga berperan dalam perkembangan, progresivitas dan pemeliharaan penyakit Graves membuat penulis ingin mengetahui peran PTU sebagai terapi inisial terhadap kadar T3, T4, TSH dan IL-4 pada penderita penyakit Graves baru dikenal, serta mengetahui hubungan antara perbaikan hormonal dengan perbaikan imunologis nya setelah terapi inisial PTU selama 12 minggu.

1.2. Perumusan masalah

Apakah terapi inisial PTU pada penderita penyakit Graves memberikan respon hormonal dan imunologis yang sama.

1.3. Hipotesis

Tingkat respon imunologis tidak selalu bersamaan dengan tingkat respon hormonal dengan terapi inisial PTU pada penderita penyakit Graves baru dikenal.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum:

Mengetahui apakah terapi inisial PTU pada penderita penyakit Graves baru dikenal akan memberikan respon hormonal dan imunologis secara bersamaan.

1.4.2. Tujuan Khusus:

- Mengetahui manfaat terapi inisial PTU terhadap penurunan kadar T3, T4 dan peningkatan kadar TSH pada penderita penyakit Graves baru dikenal.
- Mengetahui manfaat terapi inisial PTU terhadap kadar IL-4 pada penderita penyakit Graves baru dikenal.

- Apakah terdapat korelasi antara penurunan kadar T3, T4 dan peningkatan TSH dengan penurunan kadar IL-4 setelah terapi inisial PTU pada penderita penyakit Graves.

1.5. Manfaat penelitian

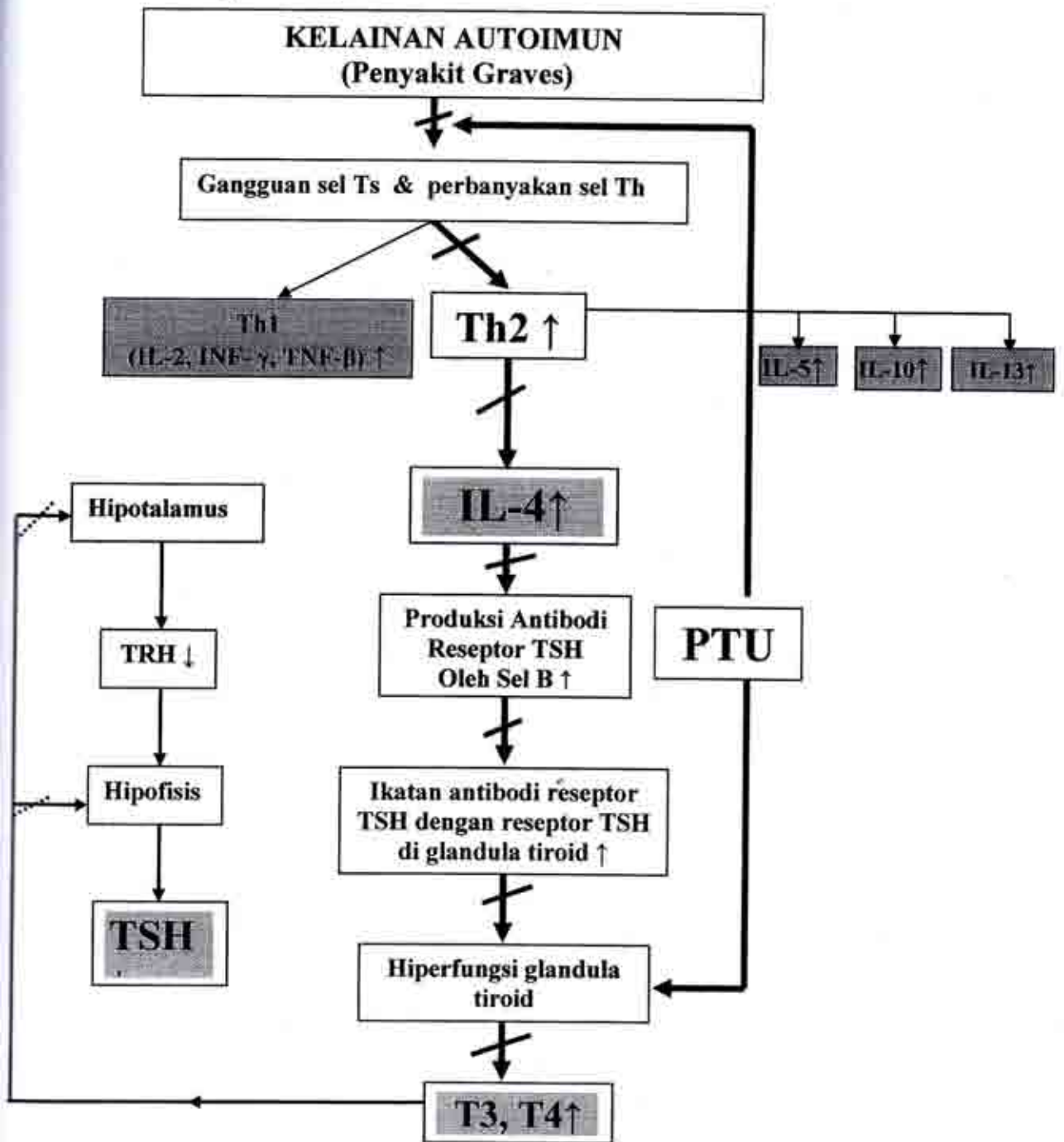
1.5.1. Manfaat akademis:

- Penelitian ini berguna untuk dapat memberikan pemahaman dan mengembangkan lebih jauh peran dari aspek imunologis dalam perjalanan penyakit Graves, dan kaitannya dengan aspek hormonal.
- Data yang diperoleh dapat dijadikan awal suatu penelitian jangka panjang yang diikuti dengan terapi pemeliharaan PTU selama 12-18 bulan untuk melihat respon imunologis pada penderita penyakit Graves.

1.5.2. Manfaat aplikasi klinis:

- Mengetahui sejauh mana peran terapi inisial PTU terhadap proses imunologis dengan pemeriksaan IL-4 pada penderita penyakit Graves.
- Data respon imunologis yang diperoleh setelah terapi inisial PTU dapat meramalkan keberhasilan terapi pada penderita penyakit Graves.
- Pemakaian terapi radiasi ataupun bedah sebagai pengganti terapi medikamentosa pada penderita penyakit Graves mungkin dapat lebih cepat diputuskan berdasarkan gambaran respon imunologisnya melalui pemeriksaan IL-4 dengan *follow up* selama 12-18 bulan setelah terapi inisial PTU.
- Untuk masa depan perlu dicari obat-obat pendamping PTU yang bersifat immunosupresif.

1.6. Kerangka konseptual



Gambar 1.1. Kerangka konseptual

- Variabel yang diperiksa pada awal dan setelah terapi inisial PTU
- Tidak diteliti terkait dengan konteks penelitian

Penyakit Graves adalah suatu proses imunologi akibat kurangnya klonal sel Ts secara genetik yang bertanggung jawab terhadap produksi antibodi IgG yang mengikat dan mengaktifkan reseptor tirotropin (TSAb). Aktivasi ini menyebabkan hipertrofi dan hiperplasia folikuler yang berakibat membesarnya kelenjar dan meningkatnya produksi hormon tiroid. Antibodi diproduksi di dalam kelenjar tiroid yang terbentuk karena adanya ekspresi sel tiroid, menyebabkan sel APC merespon sel tiroid sebagai antigen. Sel makrofag (sebagai APC) memproduksi IL-12 yang merangsang diferensiasi sel T naif menjadi sel efektor Th0/ Sel CD4⁺ matang yang akan berdiferensiasi menjadi sel Th1 yang menghasilkan sitokin IL-2, INF- γ , TNF- β dan dominan menjadi sel Th2 menghasilkan sitokin IL-4, IL-5, IL-10 dan IL-13.

Interleukin-4 selalu meningkat pada penyakit Graves. Interleukin-4 mengaktifkan diferensiasi sel B menjadi sel plasma yang akan memproduksi antibodi reseptor TSH, menyebabkan ikatan antibodi reseptor TSH dengan reseptor TSH di glandula tiroid meningkat, hiperfungsi glandula tiroid, sehingga meningkatkan kadar T3 dan T4 serum. Hal ini menimbulkan *feed back* negatif terhadap hipotalamus sehingga menurunkan produksi TRH dan mempengaruhi hipofisis sehingga menurunkan kadar TSH.

Kerja obat antiroid adalah mencegah proses hormogenesis intratiroid dan mengurangi disregulasi imun intratiroid serta konversi perifer dari T4 menjadi T3, bersifat immunosupresif melalui induksi apoptosis leukosit intratiroid dan menurunkan jumlah sel-sel T helper sehingga diharapkan dapat menurunkan kadar IL-4 (reaksi imunologis) yang dipengaruhi oleh lamanya terapi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kelenjar Tiroid

2.1.1 Anatomi Kelenjar Tiroid

Kelenjar tiroid mulai terbentuk pada janin berukuran 3,4-4 cm, yaitu pada akhir bulan pertama kehamilan. Kelenjar tiroid berasal dari lekukan faring antara kantong brankial (*branchial pouch*) pertama dan kedua. Dari bagian tersebut timbul divertikulum, yang kemudian membesar, tumbuh ke arah bawah mengalami migrasi ke bawah yang akhirnya melepaskan diri dari faring. Sebelum lepas, berbentuk sebagai duktus tiroglosus, yang berawal dari foramen sekum di basis lidah. Pada umumnya duktus ini akan menghilang pada usia dewasa, tetapi pada beberapa keadaan masih menetap.⁽³¹⁾

Kelenjar tiroid terletak dibagian bawah leher, terdiri atas dua lobus, yang dihubungkan oleh istmus yang menutupi cincin trakea 2 dan 3. Kapsul fibrosa menggantungkan kelenjar ini pada fascia pretrakea sehingga pada setiap gerakan menelan selalu diikuti dengan gerakan terangkatnya kelenjar ke arah kranial, yang merupakan ciri khas kelenjar tiroid. Setiap lobus tiroid yang berbentuk lonjong berukuran panjang 2,5-4 cm, lebar 1,5-2 cm dan tebal 1-1,5 cm. Berat kelenjar tiroid dipengaruhi oleh berat badan dan masukan yodium. Pada orang dewasa beratnya berkisar antara 10-20 gram. Vaskularisasi kelenjar tiroid termasuk amat baik. Setiap folikel tiroid diselubungi oleh jala-jala kapiler dan limfatik, sedangkan sistem venanya berasal dari pleksus perifolikular yang menyatu di permukaan membentuk

vena tiroidea superior, lateral dan inferior. Aliran darah ke kelenjar tiroid diperkirakan 5 ml/gram kelenjar/menit; dalam keadaan hipertiroidisme aliran ini akan meningkat sehingga dengan stetoskop terdengar bising aliran darah. ⁽³¹⁾

Dengan mikroskop terlihat kelenjar tiroid terdiri atas folikel dalam berbagai ukuran antara 50-500 mm. Dinding folikel terdiri dari selapis sel epitel tunggal dengan puncak menghadap ke dalam lumen, sedangkan basisnya menghadap ke arah membran basalis. ⁽³¹⁾

2.1.2. Fisiologi Kelenjar Tiroid

Tiap folikel merupakan kumpulan klon sel tersendiri. Sel ini berbentuk kolumnar apabila dirangsang oleh TSH dan pipih apabila tidak terangsang. Sel folikel mensintesis Tiroglobulin (Tg) yang disekresikan ke dalam lumen folikel. Protein lain yang penting disini ialah TPO. Enzim ini maupun Tg bersifat antigenik, sehingga dapat digunakan sebagai penanda penyakit. Biosintesis hormon T_4 dan T_3 terjadi di dalam Tg pada batas antara apeks sel-koloid. Disana terlihat tonjol-tonjol mikrovilli folikel ke lumen; dan tonjol ini terlibat juga dalam proses endositosis Tg. Hormon utama yaitu T_4 dan T_3 tersimpan dalam koloid sebagai bagian dari molekul Tg. Hormon ini akan dibebaskan apabila ikatan dengan Tg ini dipecah oleh enzim khusus. Yodium merupakan unsur pokok dalam pembentukan hormon tiroid. Yodium diserap oleh usus halus bagian atas dan lambung, dan 1/3 hingga 1/2 ditangkap kelenjar tiroid, sisanya dikeluarkan lewat air kemih. ^(29, 31)

2.1.3. Biosintesis Hormon Tiroid

Hormon tiroid mengandung 59-65% elemen yodium. Hormon T_4 dan T_3 berasal dari yodinasi cincin fenol residu tirosin yang ada di Tg. Awalnya terbentuk

mono- dan diiodotirosin, yang kemudian mengalami proses *coupling* menjadi T₃ dan T₄. Proses biosintesis hormon tiroid terdiri dari beberapa tahap, sebagian besar distimulir oleh TSH, yaitu: tahap *trapping*, oksidasi, *binding*, *coupling*, penimbunan atau *storage*, deiodinasi, proteolisis dan pengeluaran hormon dari kelenjar tiroid. Sesudah pembentukan hormon selesai, Tg disimpan ekstrasel yaitu di lumen folikel tiroid. Umumnya sepertiga yodium disimpan sebagai T₃ dan T₄ dan sisanya dalam MIT dan DIT. Bahan koloid yang ada dalam lumen sebagian besar terdiri dari Tg. Koloid merupakan tempat untuk menyimpan hormon maupun yodium. Pengeluaran hormon dimulai dengan terbentuknya vesikel endositotik di ujung vili (atas pengaruh TSH berubah menjadi tetes koloid) dan digesti Tg oleh enzim endosom dan lisosom. Hasil akhirnya ialah dilepaskan T₄ dan T₃ bebas ke sirkulasi sedangkan Tg-MIT dan Tg-DIT tidak dikeluarkan tetapi mengalami deiodinasi oleh yodotirosin deiodinase, dan iodidanya masuk kembali ke simpanan yodium intratiroid sebagai upaya untuk konservasi yodium.⁽³¹⁾

Proses yodinasi Tg dipengaruhi berbagai obat seperti: tiourea, PTU, MTU. Obat ini menghambat pekerjaan kelenjar yang hiperaktif.

Cara keluarnya hormon tiroid dari tempat penyimpanannya di sel belum diketahui secara sempurna, tetapi dipengaruhi TSH. Hormon ini melewati membran sel, fenestra sel kapiler, kemudian ditangkap oleh pembawanya dalam sistem sirkulasi yaitu *thyroid binding protein*. Yodium kadar tinggi menghambat tahap ini. Sifat ini digunakan dokter untuk mengelola krisis tiroid. Produksi sehari T₄ kira-kira 80-100 mg sedangkan T₃ 26-39 mg. Akhir-akhir ini dibuktikan bahwa 30-40% T₃ endogen berasal dari konversi T₄ menjadi T₃.⁽³¹⁾

2.1.4. Transportasi hormon

Protein mengikat T3 maupun T4 dalam serum dan 0,35% T4 total serta 0,25% T3 total berada dalam keadaan bebas. Ikatan T3 dengan protein kurang kuat dibandingkan dengan T4, tetapi karena efek hormonnya lebih kuat dan pergantiannya lebih cepat, maka T3 ini sangat penting. ⁽³¹⁾

2.1.5. Metabolisme T3 dan T4

Waktu paruh T4 di plasma ialah 6 hari sedangkan T3 24-30 jam. Sebagian T4 endogen mengalami konversi lewat proses monodeyodinasi menjadi T3. ⁽²⁹⁾

2.2. Tirotoksitosis dan Hipertiroidisme

Tirotoksikosis ialah manifestasi klinis kelebihan hormon tiroid yang beredar dalam sirkulasi, sementara hipertiroidisme adalah tirotoksikosis yang diakibatkan oleh kelenjar tiroid yang hiperaktif. Manifestasi klinisnya sama. Rangsang oleh TSH atau *TSH-like substance* (TSI, TSA_b) menyebabkan autonomi intrinsik kelenjar tiroid meningkat, terlihat dari tangkapan radioaktif yang naik. ⁽³¹⁾

2.2.1. Penyebab Tirotoksikosis

Penggolongan sebab tirotoksikosis dengan atau tanpa hipertiroidisme amat penting, disamping berdasarkan etiologi, primer maupun sekunder. Kira-kira 70% tirotoksikosis karena penyakit Graves, sisanya struma multinodular toksik dan adenoma toksik. Penyebab lain dipikirkan setelah tiga penyebab diatas disingkirkan.

Tabel 2. 1. Penyebab tirotoksikosis. ⁽³¹⁾

Hipertiroidisme Primer	Tirotoksikosis tanpa Hipertiroidisme	Hipertiroidisme Sekunder
Penyakit Graves	Hormon tiroid berlebih (Tirotoksikosis faktisia)	TSH-secreting tumor chGH
Gondok multinodular toksik	Tiroiditis subakut (viral atau De Quervain)	secreting tumor
Adenoma toksik	<i>Silent thyroiditis</i>	Tirotoksikosis gestasi (trimester pertama)
Obat: yodium lebih, litium	Destruksi kelenjar: amiodaron, I-131, radiasi, adenoma, infark	Resistensi hormon tiroid
Karsinoma tiroid yang berfungsi		
Struma ovarii (ektopik)		
Mutasi TSH-r, G _s		

2.2.2. Penyakit Graves

Robert Graves pertama kali mengidentifikasi hubungan antara goiter, palpitasi, dan eksopthalmus pada tahun 1835, walaupun Caleb Parry telah mempublikasikan suatu kasus 10 tahun sebelumnya. Penyakit Graves menyerang sekitar 0,5% populasi dan menyebabkan 50-80% kasus hipertiroidisme. Insidennya 4/10.000 per tahun. Penyakit ini lebih banyak menyerang perempuan dari laki-laki dengan perbandingan 5:1 sampai 10:1, bisa pada semua umur namun puncak insiden pada umur 40-60 tahun. ^(1,7,34,35, 36)

Penyakit Graves penyebab tersering hipertiroidisme, terhitung 60-80% dari semua kasus. Merupakan penyakit autoimun yang disebabkan oleh antibodi tiroid disirkulasi yang mengaktivasi reseptor TSH yang menstimulasi hipertropi dan hiperplasi folikel tiroid dengan peningkatan produksi hormon tiroid, bersifat familial dan dihubungkan dengan penyakit-penyakit autoimun yang lain. Optalmopati Graves terjadi pada 25-50% pasien penyakit Graves, dengan 3-5% disertai penyakit mata yang berat yang membutuhkan immunosupresan, operasi mata atau radioterapi. ^(1,37)

2.2.3. Manifestasi ekstratiroidal penyakit Graves

Penyakit Graves bentuk tersering hipertiroidisme. Sindrom ini bila ditemukan keadaan-keadaan berikut yaitu; hipertiroidisme, struma difusa dengan atau tanpa optalmopati dan dermopati (miksedema pretibial). ^(1,7,31,38, 39)

Optalmopati Graves (OG) meliputi injeksi konjungtiva, kemosis, proptosis, dan diplopia. Literatur lain OG meliputi perasaan berpasir dan rasa tidak enak pada mata, tekanan retrobulbar atau nyeri, *lid lag* mata atau retraksi, edem preorbita, kemosis, injeksi sklera, eksopthalmus (proptosis), disfungsi otot ekstraokuler,

keratitis, neuropati optik. Kasus OG berat bisa menyebabkan kehilangan penglihatan akibat ulkus kornea atau kompresi nervus optikus. Sebagian kecil penderita ditemukan indurasi kulit, yang biasanya bersamaan dengan OG. Dermopati umumnya menyerang daerah pretibial (miksedema pretibial) dan pada kasus yang lebih jarang ditemukan jari tabuh (akropakhi). Baik OG maupun miksedema pretibial ditandai oleh infiltrasi limfosit pada jaringan sasaran, aktivasi fibroblast atau preadiposit, akumulasi glikosaminoglikan, ekspansi lemak pada orbita, dan penebalan otot ekstraokuler. Autoantibodi terhadap reseptor TSH berperan dalam terjadinya reaksi silang antara tiroid dan orbita atau kulit. Meningkatnya *TSHR-specific T cells* di orbita atau kulit, akan merangsang sekresi sitokin yang selanjutnya menginduksi diferensiasi preadiposit, proliferasi fibroblast, produksi glikosaminoglikan hidrofilik dari fibroblas. Peran faktor genetik belum banyak diungkap dan faktor lingkungan berperan penting dalam terjadinya dan progresi OG. ^(3,7)

2.3 Aspek Imunologis Penyakit Tiroid Autoimun

2.3.1. Mekanisme penyakit tiroid autoimun

Penyakit autoimun merupakan penyakit yang melibatkan imunitas spesifik. Peran utama sistem imun adalah sebagai pertahanan terhadap invasi organisme asing yang masuk ke dalam tubuh. Sistem imun mempunyai kemampuan untuk membedakan antigen *non self* dan *self*. Kondisi fisiologis, sistem imunitas spesifik yang diperankan oleh sel T dan B bersifat toleran terhadap autoantigen karena pada saat perkembangannya akan mengalami seleksi yang disebut proses *self tolerance*. ⁽¹⁹⁾

Proses *self-tolerance* berawal dari proses toleran sentral dimana limfosit imatur akan mengalami proses seleksi di dalam timus untuk sel T dan sumsum tulang

untuk sel B dengan hasil akhir berupa limfosit matur yang hanya mengenal antigen asing. Proses seleksi tersebut akan dilanjutkan dengan proses **toleran perifer** untuk kembali melakukan seleksi terhadap limfosit yang telah lolos dari proses toleransi sentral namun masih bersifat reaktif terhadap antigen "self" yang terdapat di jaringan perifer melalui proses *delesi* atau *anergi*. Dalam proses toleran sel T akan mengalami mekanisme *MHC restriction* dimana sel T hanya akan mengenal antigen yang dipresentasikan oleh APC dalam satu kompleks dengan *self MHC*. Kegagalan dari proses toleransi terhadap antigen "self" (*autoantigen*) akan memicu terjadinya penyakit autoimun. Sel T hanya mengenal antigen "*non self*" (melalui TCR=*T cell receptor*) yang dipresentasikan oleh APC bersama dengan molekul MHC/ HLA klas I untuk sel CD8+ (sel T sitotoksik) dan klas II untuk sel CD4+ (T helper).⁽²¹⁾

Aktivasi sel T memerlukan dua sinyal yang diberikan oleh APC. Pertama sinyal yang diterima sel Th CD4+ oleh APC yang mempresentasikan antigen yang terikat pada molekul MHC klas II dan kemudian akan diterima oleh reseptor (TCR) spesifik pada membran sel T CD4+. Ikatan antara kompleks MHC-antigen dengan TCR belum cukup untuk mengaktivasi sel T CD4+ karena membutuhkan sinyal lainnya (ko-stimulus) dari APC. Diantara sejumlah ko-stimulus yang sudah dikenal, molekul B7 merupakan molekul yang paling poten. Sedikitnya telah ditemukan molekul B7, yaitu B7.1 (CD80) dan B7.2 (CD70) yang akan berikatan dengan molekul CD28 pada sel Th CD4+. Stimulasi molekul B7.1 akan berlanjut dengan induksi dan diferensiasi kearah Th1 sedangkan B7.2 ke arah Th2.⁽²¹⁾

Pada keadaan teraktivasi, limfosit T akan mengekspresikan CTLA-4 dan berkompetisi dengan CD28 untuk mengikat B7. Ikatan CTLA-4 dengan molekul B7

berakhir pada inaktivasi sel T. Prinsip homeostasis sistem imun untuk mencegah aktivasi berlebihan sistem imun yang dapat bersifat patologik.⁽²¹⁾

Kegagalan regulasi negatif seperti halnya yang dilakukan oleh CTLA-4 selain dapat mengakibatkan aktivasi berlebihan dari sistem imun spesifik juga dapat mengakibatkan lolosnya klon limfosit yang bersifat autoreaktif. Mekanisme regulasi oleh CTLA-4 berperan pada patofisiologi penyakit tiroid autoimun. Seleksi sel B di sumsum tulang juga terjadi melalui mekanisme yang hampir serupa dengan sel T walaupun tidak disertai dengan proses *MHC-restriction*.⁽²¹⁾

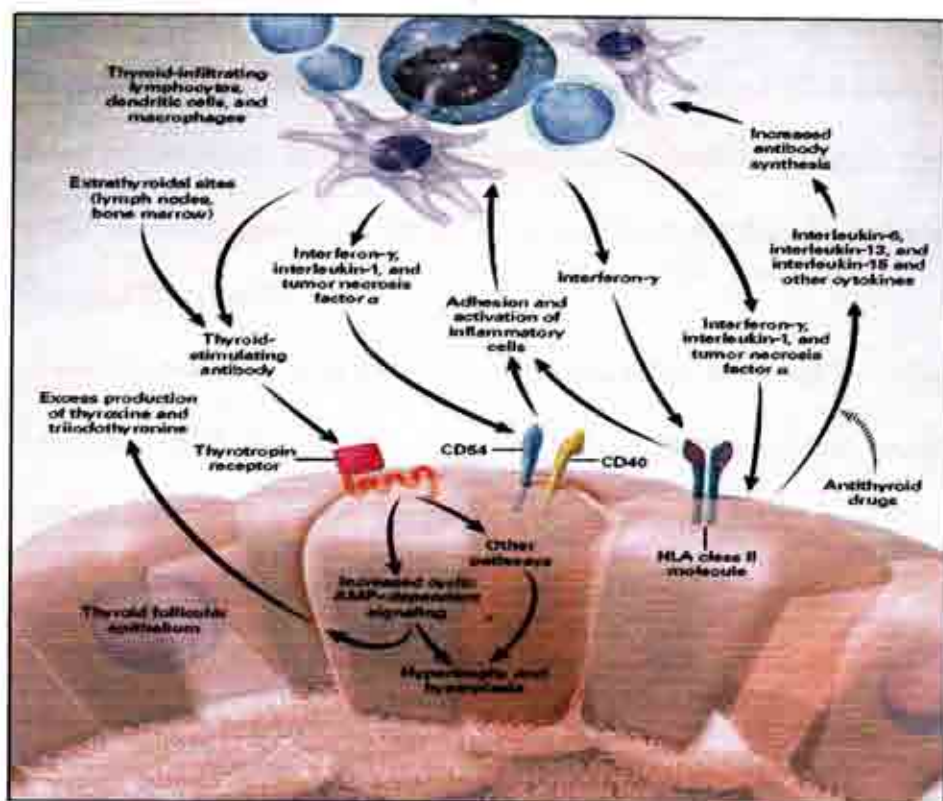
Autoimunitas terhadap kelenjar tiroid memerlukan proses berjenjang yang melibatkan banyak faktor. Fase dini diawali lolosnya seleksi limfosit autoreaktif di sentral dan perifer oleh berbagai sebab (genetik dan non genetik), diikuti peningkatan APC pada jaringan tiroid sebagai petanda terdapatnya aktivasi sistem imun. Aktivasi sistem imun terjadi akibat aktivitas APC untuk mempresentasikan autoantigen kepada sel T di jaringan limfe atau di jaringan tiroid sendiri karena tirosit dalam pengaruh sitokin akan mengekspresikan HLA kelas II sehingga dapat berperan sebagai APC.

Bila yang berperan adalah sitokin Th2, melalui IL-4, 5, 10 akan memacu imunitas humoral dengan memproduksi autoantibodi (TSHR). Bila antibodi tersebut bersifat stimulating akan berakibat penyakit Graves sedangkan apabila antibodi bersifat menghambat akan timbul tiroiditis atropik. Interleukin-4 dan IL-10 dapat mencegah apoptosis dengan meningkatkan ekspresi molekul anti apoptotik Bcl2.⁽²¹⁾

2.3.2. Patogenesis penyakit Graves

Gejala-gejala penyakit Graves secara langsung disebabkan autoimun. Sel-sel tiroid akan berinteraksi dengan sistem imun yang mengeksaserbasi gejala

hipertiroidisme. Tirosit ini mengekspresikan protein yang normal tidak ada, meliputi molekul HLA klas II, CD 40, adhesi molekul seperti CD 54 dan sitokin seperti TNF- α , IFN- γ , IL-1 dan IL-6. Optalmopati Graves disebabkan pembengkakan retroorbita dari infiltrasi limfosit dan makrofag. Fibroblas orbita diketahui mensekresi TSHR, jadi pengenalan antigen TSHR menimbulkan respon inflamasi ini. ⁽³⁾



Gambar 2. 1. Patogenesis penyakit Graves. ⁽³⁾

Excess production of thyroid hormone is caused by the activation of thyrotropin receptors by thyroid-stimulating antibodies produced within and outside the thyroid gland. The intrathyroidal inflammatory cells also produce cytokines, such as interleukin-1, tumor necrosis factor α , and interferon- γ , that induce the expression of adhesion molecules such as CD54, regulatory molecules such as CD40, and HLA class II molecules, which in turn activate local inflammatory cells. These cytokines also induce thyroid cells to synthesize cytokines that may help sustain the intrathyroidal autoimmune process. Antithyroid drugs reduce the production of thyroidal cytokines — an ability that may explain their immunomodulatory effects (which include a decrease in the production of thyroid-stimulating antibody) — contributing to remission in some patients.

Infiltrasi sel-sel imun adalah gambaran karakteristik kelenjar tiroid pasien yang menderita penyakit Graves. Immunohistokimia, *reverse transcription-*

polymerase chain reaction (RT-PCR) dan pewarnaan protein dengan *flow cytometry*, menyatakan bahwa limfosit T intratiroid memproduksi IFN- γ , IL-2, IL-4 dan IL-10. Imun mengatur sitokin menginduksi diferensiasi sel B yang menyebabkan produksi antibodi tiroid; TRAb, anti-Tg dan anti-tiroidperoksidase (TPO). Makrofag dan lainnya dihubungkan dengan yang dilepaskan sel, selama respon imun, sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 dan TNF. Sitokin mempunyai efek langsung pada sel folikel tiroid melalui induksi ekspresi molekul HLA kelas II, dan memodulasi pertumbuhan, ambilan yodium dan produksi antibodi antitiroid. Kejadian imun selular ini akibat teraktivasi dan infiltrasi jaringan tiroid dengan kadar sitokin dalam sirkulasi darah perifer. ⁽³⁹⁾

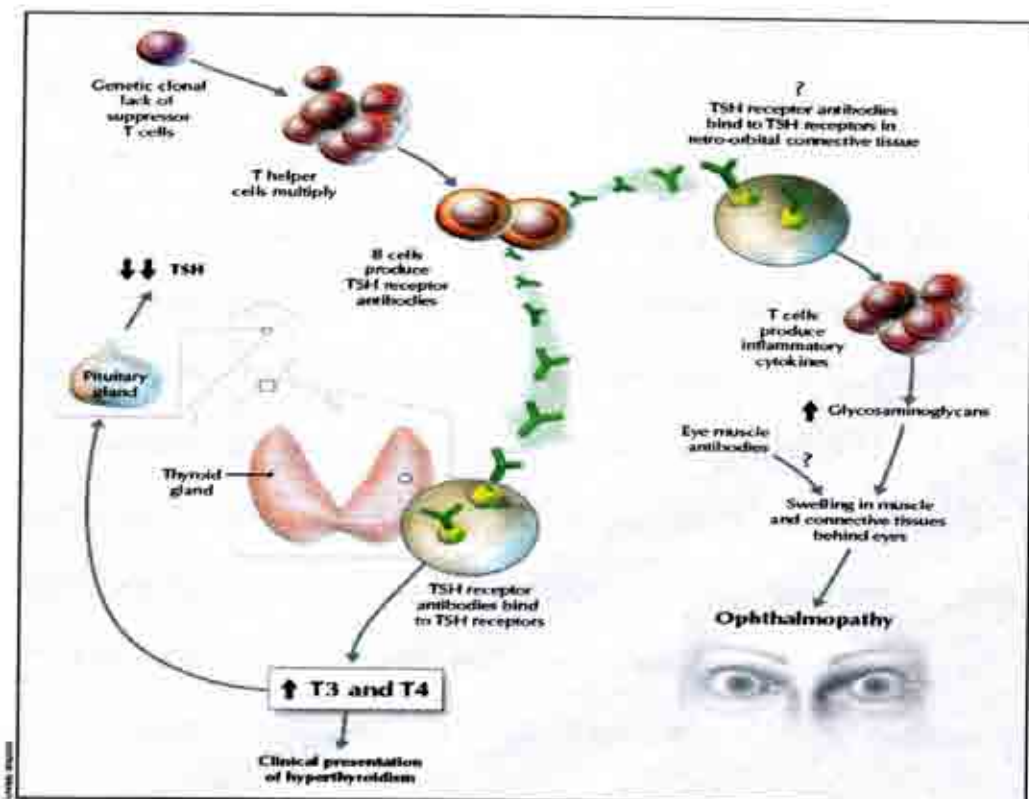
Penelitian mengenai pola sitokin Th1/Th2 serum kelompok pasien Graves dan kontrol normal. Kadar rata-rata INF- γ , IL-10 dan IL-4 bermakna lebih tinggi pada pasien Graves dibanding kontrol. Rerata IL-4 pasien Graves 132.4 ± 44.52 pg/ml, dan kontrol 26.44 ± 11.43 , $P < 0.001$. ⁽³⁹⁾

Campuran Th1 dan Th2 dihubungkan dengan sitokin serum yang meningkat pada pasien Graves. Observasi ini disetujui dengan analisis profil ekspresi gen yang menunjukkan adanya kedua tipe dari gen Th1 (INF- γ) dan Th2 (IL-10 & IL-4) pada sel-sel kelenjar tiroid pasien Graves dengan predominan sel Th2 CD4. Kedua tipe sel Th dihubungkan dengan sitokinya dan berinteraksi satu sama lain. Bagaimanapun kedua tipe sel Th dan sitokin inflamasi (IL-6, TNF- α) meningkat jelas pada penyakit Graves. Kedua sitokin diproduksi oleh limfosit intratiroid dan sel folikel tiroid. *Follow up* jangka panjang kadar sitokin dapat menentukan prognosis dan hasil pengobatan. Peningkatan sitokin serum pasien Graves mencerminkan aktivasi

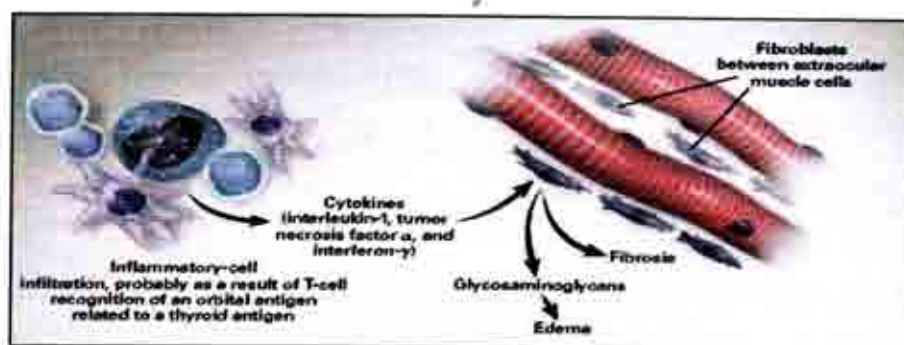
campuran sel-sel Th1 dan Th2 yang bisa akibat inflamasi jangka lama dan proses destruksi kelenjar tiroid.⁽³⁹⁾

Hipertiroidisme pada penyakit Graves akibat adanya antibodi IgG (TSAb). Aktivasi ini menyebabkan hipertrofi dan hiperplasia folikuler yang berakibat membesarnya kelenjar dan meningkatnya produksi hormon tiroid. Antibodi ini terutama diproduksi di dalam kelenjar tiroid sendiri. Proses imunologi yang mendasari diperkirakan karena kurangnya klonal sel Ts secara genetik yang bertanggung jawab terhadap produksi TSAbs (Gambar 2.2). Disamping itu, sekitar 75% penderita penyakit Graves juga mempunyai autoantibodi TPO dan 25-55% mempunyai autoantibodi terhadap Tg. Hal ini menunjukkan kaitan antara penyakit Graves dan tiroiditis Hashimoto. Predisposisi penyakit Graves adalah: kepekaan genetik (alel HLA tertentu), stress (kejadian hidup negatif), merokok (terutama optalmopati), jenis kelamin perempuan (steroid seks), periode post partum, yodium (termasuk amiodaron), lithium, dan faktor lainnya yang jarang termasuk terapi interferon- α , terapi antiretrovirus (*highly active antiretroviral therapy*) untuk infeksi HIV, *campath 1-H monoclonal antibody* (untuk sklerosis multipel).⁽⁷⁾

Sitokin Th2 memiliki target molekular pada mata yang dapat menimbulkan inflamasi dan mempercepat remodeling jaringan pada stadium akhir meliputi fibrosis. Penelitian Beiling Chen dkk (2006) melaporkan bahwa IL-4 dan IL-13 dapat meregulasi ekspresi 15-Lipoxigenase-1 (15-LOX-1) pada fibroblast orbita dari pasien-pasien dengan optalmopati Graves yang berat. Ekspresi 15-LOX-1 dan aktivitasnya berperan dalam remodeling jaringan orbita pada stadium akhir OG yang mana sitokin Th2 terlihat dominan.⁽⁴⁰⁾



Gambar 2. 2. Patogenesis penyakit Graves dihubungkan dengan optalmopati ⁽⁷⁾



Gambar 2. 3. Patogenesis optalmopati Graves. ⁽³⁾

There is an inflammatory-cell infiltrate composed predominantly of activated T cells in the extraocular muscles and orbital connective tissue. This infiltrate may localize in the orbit through the recognition by T cells of an orbital antigen that cross-reacts with a thyroid antigen, such as the thyrotropin receptor expressed in preadipocyte fibroblasts. Cytokines produced by the infiltrate activate fibroblasts, stimulating the production of glycosaminoglycans (mainly hyaluronate and chondroitin sulfate) and leading to edema and fibrosis.

Reaksi imunitas tubuh terhadap antigen tiroid melibatkan komponen sistem imun humoral dan seluler.

-Imunitas humoral: antibodi

Terdapat 3 tipe antibodi terhadap TSH-R pada penyakit tiroid autoimun. Tipe pertama bersifat stimulasi disebut TSI (*Thyroid stimulating immunoglobulin*) atau TSAb yang mempunyai efek mirip TSH. Tipe kedua bersifat inhibisi (TBAb) dan tipe ketiga bersifat campuran antara TSI dan TBAb yang disebut TBII (*Thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin*). TSI terdapat secara dominan pada penyakit Graves sedangkan TBAb merupakan antibodi anti TSH-R yang terdapat lebih dari 10% pada penyakit Hashimoto dan miksedema primer.⁽²¹⁾

Sekarang telah dikenal beberapa stimulator tiroid yang berperan dalam penyakit Graves, antara lain:⁽³⁹⁾

1. *Long Acting Thyroid Stimulator* (LATS)
2. *Long Acting Thyroid Stimulator-Protector* (LATS-P)
3. *Human Thyroid Stimulator* (HTS)
4. *Human Thyroid Adenylate Cyclase Stimulator* (HTACS)
5. *Thyrotropin Displacement Activity* (TDA)

Antibodi-antibodi ini berikatan dengan reseptor TSH yang terdapat pada membran sel folikel kelenjar tiroid, sehingga merangsang peningkatan biosintesis hormon tiroid. Terdapat kejadian yang menyatakan hubungan antara autoimunitas tiroid dan respon alergi. Pertama, IgE, IgG dan IgM mendeposit pada beberapa jaringan tiroid dan otot mata pada penyakit Graves. Kedua, terbaru dilaporkan antara rekurensi penyakit

Graves dan rinitis alergika, satu dari penyakit umum terbanyak yang dihubungkan dengan sintesis IgE. Ketiga, Munculnya klas IgE *thyroid peroxidase autoantibodies* dilaporkan pada beberapa pasien Graves dan tiroiditis Hashimoto. IgE berperan dalam induksi dan pemeliharaan penyakit Graves. Pada penyakit Graves anti Tg juga ditemukan dalam kadar lebih rendah dari pada penyakit Hashimoto (>90%). Antibodi penting lainnya pada penyakit tiroid autoimun adalah anti-TPO yang merupakan antibodi utama pada penyakit Hashimoto. ⁽²¹⁾

-Reaksi imunitas seluler pada penyakit tiroid autoimun

Mekanisme imunitas seluler yang menyebabkan destruksi tirosit dapat melalui 3 cara yang melibatkan limfosit CD4+ dan CD8+; ⁽¹²⁾

- a. Lisis tirosit secara langsung oleh limfosit CD8+
- b. memacu apoptosis tirosit melalui ikatan Fas-Fas ligand (diekspresi oleh CD8+)
- c. kerusakan tirosit oleh sitokin yang dilepas oleh sel T.

2.3.3. Faktor-faktor yang berperan pada terjadinya penyakit tiroid autoimun

Penyakit Graves adalah penyakit autoimun spesifik organ yang dihubungkan dengan abnormalitas limfosit T. Suatu penyakit multifaktorial yang berkembang akibat interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. ⁽⁴¹⁾

A. Faktor genetik

Kerentanan genetik dianggap merupakan faktor predisposisi utama terhadap penyakit tiroid autoimun. Beberapa sistem genetik diketahui mempunyai hubungan dengan penyakit tiroid autoimun: ⁽²¹⁾

-Gen *Cytolytic T Lymphocyte Associated Antigen-4 (CTLA-4)*: Salah satu kandidat gen adalah CTLA-4 suatu pengatur negatif dari aktivasi sel T, merupakan marker

genetik yang dapat memberikan informasi tambahan untuk memprediksi remisi penyakit setelah pemberian obat antitiroid. Polimorfisme gen CTLA-4 terletak pada kromosom 2q33 telah banyak dilaporkan mempunyai hubungan dengan penyakit tiroid autoimun, merupakan molekul yang diekspresikan oleh sel T dan berperan sebagai regulator negatif terhadap aktivasi sel T, memberikan sinyal terjadinya anergi atau apoptosis sehingga menghambat proliferasi sel T autoreaktif. (21, 41)

-Gen *Human Leucocyte Antigen (HLA)*: hubungan antara polimorfisme molekul HLA dengan kerentanan terhadap terjadinya penyakit autoimun sangat mungkin akan terjadi apabila kita melihat fungsi utama molekul tersebut pada mekanisme aktivasi sel T. Seperti diketahui, antigen (mis: Tg sebagai autoantigen) pada waktu proses toleran berlangsung akan dipresentasikan oleh APC dalam suatu kompleks dengan molekul HLA dimana antigen akan diikat dalam suatu *binding groove* pada molekul HLA. Karena HLA bersifat sangat polimorfik, maka afinitas ikatan HLA dengan antigen dapat sangat berbeda antar alel satu dengan lainnya. Alel dengan afinitas kuat akan lebih "dikenal" oleh sel T karena dipresentasikan dengan baik oleh APC sehingga lebih mudah terhapus waktu proses toleran berlangsung. Alel HLA dengan afinitas rendah terhadap antigen akan lolos dari proses seleksi negatif dan mengakibatkan terjadinya autoimunitas pada individu yang mempunyai tipe HLA tersebut. HLA yang mempunyai hubungan kuat dengan penyakit tiroid autoimun antara lain: HLA-DR3 diketahui mempunyai hubungan kuat dengan penyakit Graves. Penelitian Y Ban dkk mendapatkan ada interaksi HLA-DR dengan CTLA-4. (21)

Penelitian dari pasien dan model pada hewan coba, terdapat bukti yang kuat bahwa aspek genetik merupakan predisposisi gangguan regulasi imun, produksi

autoreaktif sel T, sel B dan antibodi IgG. Faktor predisposisi ini berhubungan dengan *halotype* MHC klas I dan II. Penyakit tiroid berkaitan dengan keberadaan HLA DR3, DR4 dan DR5 yang menjadi autoantigen endokrin atau peptida yang mudah bergabung dengan *halotype* MHC yang menyebabkan sistem imun yang reaktif abnormal dan tidak terkontrol. ^(26,42,43)

-Gen *Autoimmune regulator genes* (AIRE): merupakan gen yang mengatur ekspresi antigen *self* termasuk tiroid pada sel epitel. Sel dendrit dan monosit pada bagian medula timus. Antigen *self* pada timus inilah yang membantu proses penghapusan sel T yang bersifat autoreaktif melalui proses seleksi negatif sewaktu proses pematangan sel T di timus. Mutasi pada gen AIRE ditemukan pada penderita *autoimmune polyglandular syndrome tipe 1* (APS-1) dimana terdapat autoimunitas terhadap berbagai organ tubuh termasuk tiroid. Gangguan pada ekspresi Tg pada APC akibat mutasi gen AIRE akan menghalangi proses penghapusan sel T autoreaktif terhadap Tg di timus. ⁽²¹⁾

-Gen *Tiroglobulin* (Tg) : merupakan protein utama yang disintesis oleh kelenjar tiroid dan autoantibodi terhadap tiroglobulin banyak ditemukan pada penyakit tiroid autoimun. Pada penelitian ditemukan hubungan antara penyakit tiroid autoimun dengan kromosom regio 8q24 dimana terletak pula gen Tg. Hal ini menunjukkan kaitan erat antara gen Tg dengan mekanisme terjadinya penyakit tiroid autoimun. Gen lainnya yang mempunyai kecenderungan hubungan dengan penyakit tiroid autoimun adalah: TSH reseptor, TCR, Tg, IgH (*IgG Heavy chain*). ⁽²¹⁾

B. Faktor non genetik

-Infeksi: menyebabkan penyakit autoimun melalui berbagai cara: ⁽²¹⁾

(a) mimikri molekuler

(b) terlepasnya “*sequestered antigen*” karena kerusakan jaringan

(c) terlepasnya *heat shock protein* (hsps) bakteri yang mempunyai reaksi silang dengan hsps hospes.

Infeksi bakteri sebagai penyebab penyakit tiroid autoimun didapatkan pada infeksi *Yersinia enterocolitica* karena reaksi silang antara antigen kuman dengan TSH-reseptor. ⁽²¹⁾

-Fetal microchimerism: adalah terdapatnya sel fetus dalam jaringan tubuh ibu akibat masuknya sel fetus ke dalam sirkulasi darah ibu. Diperkirakan bahwa sel *microchimeric* di dalam kelenjar tiroid akan memacu reaksi inflamasi. ⁽²¹⁾

-Merokok: merupakan faktor risiko terhadap penyakit Graves dan lebih nyata pada OG. Mekanisme yang mendasari hubungan antara merokok dengan penyakit tiroid autoimun diperkirakan merokok dapat memacu keadaan hipoksia dan kandungan nikotinnya memacu peningkatan ekspresi HLA-DR yang keduanya dapat memacu dan meningkatkan reaksi inflamasi. ⁽²¹⁾

-Stres: mempengaruhi sistem imun secara langsung atau tidak langsung melalui aktivasi sistem neural dan endokrin (jalur HPA). Modulasi imun ini menghasilkan berbagai hormon khusus glukokortikoid, neurotransmitter dan sitokin-sitokin yang dapat menyebabkan perkembangan autoimunitas yang berperan mempertahankan penyakit tiroid autoimun. Glukokortikoid endogen dan katekolamin selama stres menyebabkan supresi respon Th1 dan mengarah ke Th2 yang memediasi imunitas. Aktivasi Th2 ini akan mempengaruhi onset penyakit Graves. ^(11, 21)

-Polarisasi Th1/ Th2: mempengaruhi perjalanan penyakit autoimun. Stassi dkk melaporkan sitokin tipe2 (IL-4 dan IL-10) didapatkan dalam jumlah yang besar pada kelenjar tiroid penderita Graves dan sebaliknya pada penderita tiroiditis Hashimoto (HT). Interleukin-4 dan IL-10 merupakan sitokin yang dapat meningkatkan ekspresi gen anti-apoptosis Bcl-XL sehingga tirosit lebih resisten terhadap apoptosis melalui jalur Fas. Sebaliknya pada HT sitokin yang menonjol adalah IFN- γ .⁽²¹⁾

Tabel 2.2. Faktor-faktor risiko penyakit Graves.⁽²⁶⁾

Genetic susceptibility (including HLA alleles)
Stress (negative life events)
Smoking (especially associated with ophthalmopathy)
Female sex (sex steroids)
Postpartum period
Iodine (including amiodarone)
Lithium
Rare factors:
• Interferon- α therapy
• Highly active antiretroviral therapy (HAART) for HIV infection
• Campath 1-H monoclonal antibody (for multiple sclerosis)

Faktor lingkungan dan genetik menjadi predisposisi penyakit tiroid autoimun. Faktor-faktor tersebut: berat badan lahir rendah, yodium berlebihan dan defisiensi selenium, paritas, pemakaian kontrasepsi oral, masa reproduktif, *fetal microchimerism*, stress, variasi iklim, alergi, merokok dan kerusakan radiasi.⁽¹⁾

Tabel 2.3. Obat yang dihubungkan dengan induksi penyakit tiroid autoimun.⁽⁴⁴⁾

Drug	Mechanism	Phenotype
Amiodarone	Thyroid damage, iodine excess	Uncertain; HT
HAART	Changes in CD4+ cells	GD
Campath-1H	Decrease in Th1/Th2 ratio	GD
IFN- α	Stimulation of ADCC	HT
	Stimulation of Th1 cells	GD
IL-2	Activation of T cells	HT

For explanations and references see text. HAART, highly active antiretroviral therapy; IFN, interferon; IL, interleukin; ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity; HT, Hashimoto's thyroiditis; GD, Graves' disease.

2.3.4. Peranan interleukin 4 pada penyakit tiroid autoimun

Sitokin adalah kelompok heterogen dari polipeptida yang memegang peranan penting dalam mencetuskan dan koordinasi respon inflamasi dan imun. Sitokin merupakan mediator yang dapat larut dari respon imun. Molekul-molekul ini berperan penting pada inisiasi dan mempertahankan penyakit autoimun. Ada 2 tipe limfosit T $CD4^+$ yang memproduksi sitokin; Th1 memproduksi $INF-\gamma$, $TNF-\beta$, IL-2 dan sel Th2 memproduksi IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 dan IL-13. Sitokin jarang mencapai kadar yang terdeteksi dalam sirkulasi. Banyak sitokin memiliki fungsi yang saling tumpang tindih atau memiliki efek yang merangsang atau mengurangi sitokin-sitokin lain. Interleukin 4 mengaktivasi sel-sel Th2 dan mensupresi Th1. Sel-sel Th1 menimbulkan inflamasi, sitotoksitas dan hipersensitivitas tipe lambat, sementara sel-sel Th2 merangsang diferensiasi sel B dan pembentukan antibodi. Interleukin 4 adalah penting dalam respon utama kearah Th2. Karakteristik penyakit Graves adalah klon Th0/Th2 dengan meningkatnya rasio IL-4 terhadap $INF-\gamma$. Imunitas humoral (Th2) lebih dominan dalam patogenesis penyakit Graves. Infiltrasi limfosit pada tiroid adalah tanda dari penyakit tiroid autoimun. Interleukin 4 adalah sitokin utama yang dihubungkan dengan penyakit tiroid autoimun dimana sumbernya dari sel-sel T dan B, basofil, sel-sel mast, fibroblast yang berfungsi menginduksi kearah Th2, induksi proliferasi sel B dan diferensiasi supresi respon Th1. Interleukin 4 dan IL-13 memiliki aksi yang sama pada sel-sel B. ^(19,20,45)

Interleukin 4 berperanan utama pada proses diferensiasi sel T naif menjadi sel Th dan meningkatkan ekspresi MHC klas II pada sel B, sel dendrit dan sel makrofag, dan mengatur ekspresi CD 23 pada sel B. Interleukin 4 meningkatkan aktivasi dan

kelangsungan hidup sel B. Interleukin-4 dapat merubah kearah IgE dan IgG4, yang diatur oleh CD23 dan MHC klas II pada sel-sel B dan menghambat produksi sitokin-sitokin inflamasi dan ekspresi kemokin dari makrofag. ^(42,46,47,48)

Sitokin yang diproduksi sel-sel Th penting untuk merubah isotope dari antibodi yang disekresi sel. Perubahan isotope IgG-SCs diatur oleh suatu set sitokin, yang diukur dengan *enzyme-linked immunospot (ELISPOT) assay*. Interleukin-4 menginduksi perubahan ke isotope IgG1, IgG3, IgG4, IgE. Perubahan isotope antibodi yang disekresi sel ditentukan oleh lebih 1 sitokin. Dari penelitian pada 60 pasien Graves, 39 penyakit Hashimoto dan 13 subjek normal, didapatkan jumlah IgG-SCs lebih tinggi secara bermakna pada pasien penyakit Graves yang mendapat obat anti tiroid selama lebih dari 5 tahun tanpa remisi dibanding yang mengalami remisi. Jumlah ini berhubungan secara bermakna dengan kadar TRAb serum pasien Graves. Jumlah isotope IgG3-SCs distimulasi oleh IL-4 dan IL-10 yang dihubungkan dengan derajat beratnya penyakit Graves dan kadar TRAb setelah terapi jangka lama dengan obat anti tiroid. Jumlah IgG3-SCs meningkat secara bermakna pada penyakit Graves yang berat dibanding kontrol normal. Sitokin IL-4 dan IL-10 juga dapat merubah ke IgG1 yang bisa menstimulasi produksi TRAb secara efektif. Sementara IgA yang dihasilkan oleh IL-2, IL-10 dan TGF- β penting untuk produksi *antithyroglobulin antibody (TgAb)* dan *antithyroidmicrosomal antibody (McAb)*. Obat anti tiroid mempunyai efek imunosupresif yang dapat menurunkan produksi Ig melalui *mitogen-stimulated lymphocytes*. ^(19,20)

Tabel 2. 4. Beda tiroiditis Hashimoto dengan penyakit Graves: ⁽²¹⁾

Parameter	Tiroiditis Hashimoto	Penyakit Graves
1. <i>Co-stimulatory molecules</i>	B7.1	B7.2
2. Subpopulasi <i>CD4+</i>	dominan Th1	dominan Th2
3. Profil sitokin	IL-2, TNF- α , INF- γ	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10
4. Sel-sel tiroid	\uparrow Fas, Bcl2, \downarrow sFas, TRAIL-r	\downarrow Fas, \uparrow sFasL, Bcl2, sFas, TRAIL
5. Infiltrasi limfosit	++++	+
6. Apoptosis sel tiroid <i>Thyroid</i>	+++	+

2.3.5. Karakteristik fenotip tiroiditis Hashimoto dan penyakit Graves

Asupan *iodin*:

Iod merupakan komponen yang diperlukan untuk hormonogenesis. Namun iod dapat memacu timbulnya imunitas terhadap tiroid karena Iodinisasi Tg diperlukan oleh sel T autoreaktif untuk mengenal Tg. Di Eropa prevalensi penyakit Graves meningkat sejalan dengan program iodinisasi. Pemberian iod yang berlebihan akan meningkatkan antigenitas Tg secara langsung dengan membentuk epitop yang baru dan asing bagi tubuh dan akan diproses oleh APC. Selain itu dosis tinggi Iod dapat meningkatkan aktivitas makrofag dan sel dendrit, meningkatkan jumlah sel T dan memacu sel B untuk mensintesis immunoglobulin. ⁽²¹⁾

2.3.6. Antigen yang berperan pada penyakit tiroid autoimun

Terdapat 3 *self-antigen* utama yang berperan pada imunopatogenesis penyakit tiroid autoimun. Tg, TSH reseptor dan TPO, antigen-antigen lain: *sodium/iodide symporter*, megalin, tubulin, calmodulin, tiroksin dan komponen inti sel seperti DNA dan DNA dihubungkan dengan protein. ⁽²¹⁾

-Tiroglobulin : merupakan protein dengan BM 670 kD yang disintesis oleh sel tiroid dimana T3 dan T4 juga dihasilkan. Terdapat 4 sampai 6 epitop dari Tg dikenal oleh sel B dan berperan pada respons autoimun. cDNA dari Tg mempunyai motif analog dengan enzim asetilkolinesterase dan menjelaskan kaitan penyakit tiroid autoimun dengan optalmopati karena enzim tersebut juga terdapat pada mata dan otot.

-TSH-R: merupakan glikoprotein aa 764 dan termasuk famili reseptor hormon pada permukaan sel serta mempunyai susunan molekul yang terdiri dari bagian ekstra membran, 7 lajur transmembran dan diikuti dengan domain intrasel yang mengikat subunit Gs dari adenil siklase. Antibodi terhadap TSH-R mempunyai efek mirip dengan TSH dan menyebabkan kelainan apabila berikatan dengan TSH-R. Efek yang terjadi bisa berlawanan, efek stimulasi terjadi apabila antibodi anti TSH-R berikatan dengan NH2 terminal dan sebaliknya akan bersifat sebagai *blocking antibody/* TBAb apabila ikatan terjadi pada regio aa 261-370 dan 388-403. Penderita penyakit tiroid autoimun mempunyai kedua jenis antibodi. ⁽²¹⁾

-Tiroidperoksidase: merupakan "*microsomal antigen*" yang diekspresikan pada permukaan sel tiroid dan sitoplasma. Antibodi terhadap TPO bersifat sitotoksik. ⁽²¹⁾

2.4. Pemeriksaan Laboratorium

Penurunan kadar TSH dan ditemukannya gejala hipertiroidisme dapat dipertimbangkan sebagai diagnosis primer. Kadar hormon T4 dan T3 ditemukan meningkat, kadang-kadang hanya peningkatan hormon T3 (T3 toksikosis). ⁽⁷⁾

2.5. Pemeriksaan Radiologis

Untuk membedakan dengan tiroiditis atau nodul atau pembesaran tidak teratur kelenjar tiroid, perlu dilakukan pemeriksaan sidik tiroid untuk mengetahui fungsi

tiroid. Peningkatan aliran darah pada pemeriksaan dopler ultrasonografi mengindikasikan suatu penyakit Graves. ⁽⁷⁾

2.6. Pemeriksaan Optalmografi

Penonjolan mata dapat diperiksa dengan eksoftalmometer. Pada penderita yang membutuhkan diperlukan pemeriksaan uji lapang pandang atau sidik orbital. ⁽⁷⁾

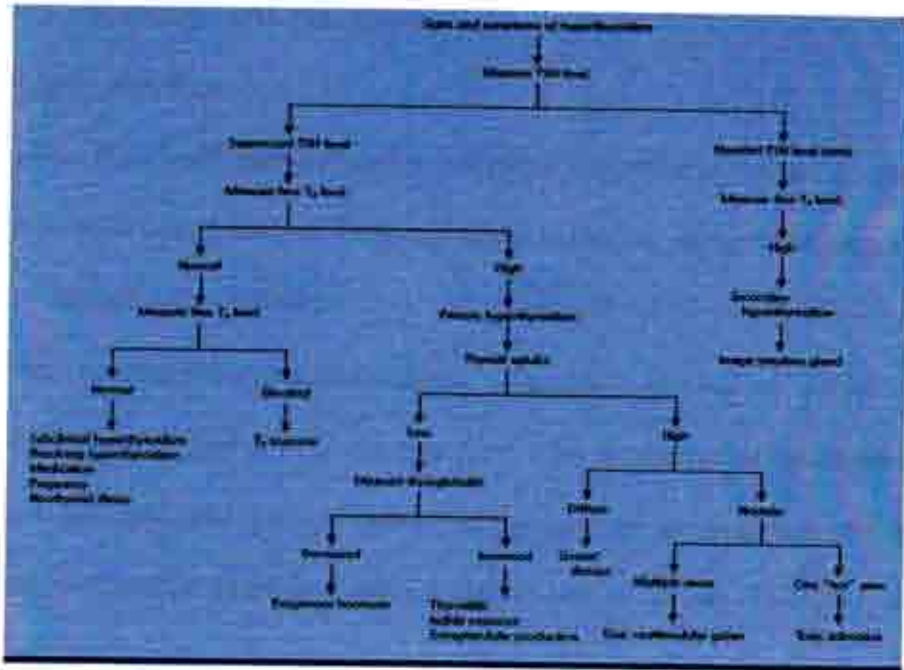
2.7. Pemeriksaan lain-lain

Penderita dengan irama jantung tidak teratur diperlukan pemeriksaan elektrokardiografi untuk memastikan apakah ada fibrilasi atrial yang sering ditemukan pada penyakit Graves. Penderita perempuan paska menopause dan dengan risiko tinggi mendapatkan osteoporosis dapat dilakukan pemeriksaan densitas tulang. Jika kelenjar gondok besar sampai menimbulkan obstruksi saluran nafas atau esofagus, diperlukan pemeriksaan tomografi atau MRI leher. ⁽⁷⁾

2.8. Diagnosis

Pendekatan diagnosis pasien dengan adanya tanda dan gejala hipertiroidisme terangkum dalam Gambar 2.4. Mengukur kadar TSH adalah tes awal yang penting pada pasien dengan kemungkinan hipertiroidisme tanpa penyakit hipofisis. Diagnosis penyakit Graves dikonfirmasi dengan peningkatan T4, FT4, atau T3, disertai kadar TSH dibawah normal. Antibodi antitiroid meningkat pada penyakit Graves dan tiroiditis limfositik tapi biasanya tidak penting untuk membuat diagnosis. Kadar TSAb dapat dipakai untuk monitor efek pengobatan dengan obat antitiroid pada pasien Graves. Tangkapan radioaktif dan *scan* dapat mudah membedakan penyakit Graves tangkapan tinggi dari tiroiditis dengan tangkapan rendah dan informasi anatomi lain yang bermanfaat. Penemuan laboratorium nonspesifik hipertiroidisme

meliputi; anemia, agranulositosis, limfositosis, hiperkalsemia, peningkatan transaminase dan peningkatan alkali fosfatase. (34, 49)



Gambar 2.4. Algoritma untuk diagnosis hipertiroidisme. (34)

2.9. Pengobatan

Pengobatan hipertiroidisme tergantung penyebab, beratnya penyakit, umur pasien, ukuran gondok, kondisi komorbid dan keinginan berobat. Tujuan terapi adalah memperbaiki status hipermetabolik dengan beberapa efek samping dan sedikit insiden hipotiroidisme. Beta blokera dan yodium dipakai untuk terapi tambahan. Obat-obat antitiroid, Yodium radioaktif dan pembedahan adalah pilihan terapi utama untuk hipertiroidisme persisten. (31, 50)

2.9.1. Obat-obat antitiroid

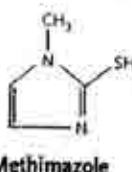
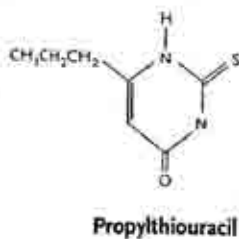
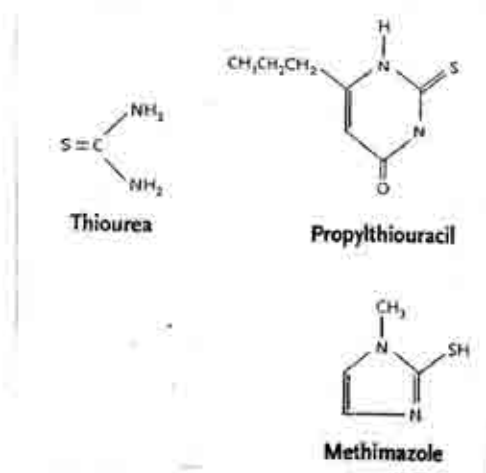
Obat-obat anti tiroid banyak dipakai dalam penatalaksanaan hipertiroidisme, khususnya pasien penyakit Graves. Obat anti tiroid mudah digunakan, tetapi

perbedaan respon pasien dan potensial efek samping yang serius membutuhkan kita mengenali farmakologinya.⁽⁴⁹⁾

2.9.1.1. Farmakologi obat anti tiroid

-Mekanisme aksi obat

Obat anti tiroid adalah molekul sederhana yang dikenal tionamid, dikenalkan pada tahun 1943 oleh Astwood. Tionamid berisi kelompok sulfidril dan tiourea dalam struktur heterosiklik (gambar 2.5). Propiltiorasil (*6-propyl-2-thiouracil*) dan metimazol (*1-methyl-2-mercaptoimidazole*, *Tapazole*) dipakai di United States. Metimazol banyak di pakai di Eropa dan Asia. Efek primernya menghambat sintesis hormon tiroid melalui tiroid peroksidase yang memediasi iodinasi residu tirosin pada Tg, yang merupakan langkah penting dalam sintesis T4 dan T3. Obat ini tidak mempengaruhi pelepasan hormon tiroid, maka respons klinis terjadi setelah hormon tiroid yang tersimpan dalam koloid habis terpakai. Waktu yang dibutuhkan mencapai eutiroid tergantung jumlah koloid yang terdapat didalam kelenjar tiroid.^(6,7,31,35,49,50)



Gambar 2.5. Struktur kimia dari PTU dan metimazol, dibanding dengan tiourea.⁽⁴⁹⁾

Efek penting lain dari obat-obat ini: ^(6,49,50)

1. PTU tetapi bukan metimazol atau carbimazol dapat menghambat konversi T4 menjadi T3 dalam tiroid dan di jaringan perifer, tapi efek ini tidak penting secara klinis. (gambar 2.6)
2. Efek immunosupresif dari obat anti tiroid yang penting secara klinis.

Efek immunosupresif obat anti tiroid

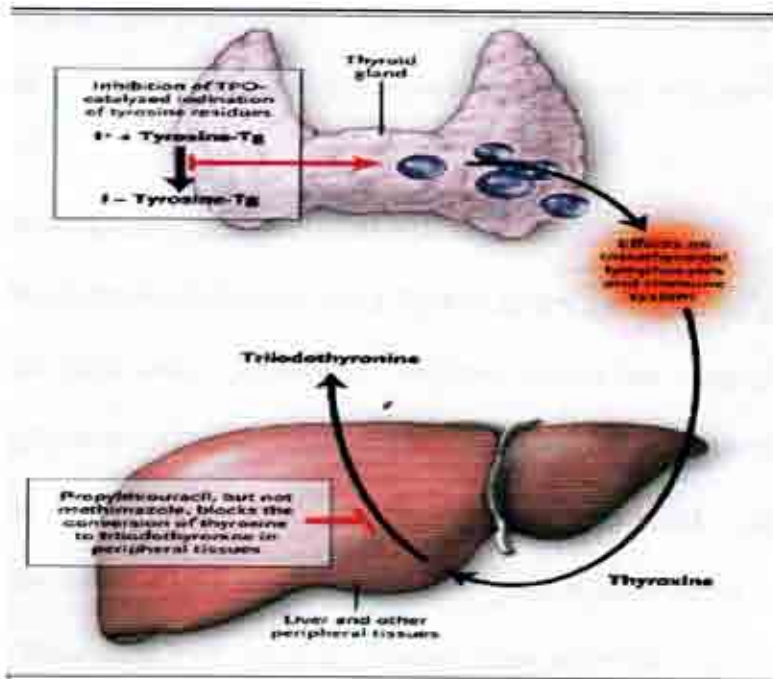
Pasien yang mendapat obat anti tiroid kadar antibodi reseptor tirotropin menurun sejalan dengan waktu, sebagaimana molekul penting imunologis yang lain, meliputi adhesi molekul I⁹ intraseluler dan *soluble interleukin-2* dan *interleukin-6 receptors*. Sebagai tambahan terdapat fakta bahwa obat anti tiroid mempengaruhi aktifitas sel T dan dapat menginduksi apoptosis limfosit intratiroid sebagaimana penurunan ekspresi HLA klas II. Juga banyak studi menunjukkan peningkatan jumlah sel-sel T supresor di sirkulasi dan penurunan sel-sel Th, NK dan aktivasi sel-sel T intra tiroid selama terapi obat anti tiroid. Menurut penelitian Duarte CG (2000) dinyatakan bahwa PTU memiliki efek immunosupresif. ^(6,49,51,52,53)

Mekanisme aksi efek immunosupresif obat anti tiroid masih kontroversi, meskipun pernyataan sebelumnya efek in vivo secara tidak langsung, bahwa obat-obat mempunyai aksi pada sel-sel tiroid, menurunkan produksi hormon tiroid dan aktivitas lain, dengan diikuti penurunan *thyrocyte-immunocyte signaling*. Penurunan aktivasi sel-sel CD⁴⁺, peningkatan jumlah dan aktivasi sel-sel CD⁸⁺ dan menurunkan sIL-2R dipikirkan merupakan efek langsung dari obat yang memperbaiki keadaan hipertiroidisme. ⁽⁵⁴⁾

Suatu studi meneliti kemampuan metimazol, PTU dan propanolol untuk memberikan efek immunosupresif secara in vitro. Metimazol atau PTU pada kadar $\geq 10^{-5}M$ menghasilkan penurunan yang bermakna dari kadar IgG and IgM yang dikeluarkan kedalam media kultur. Terlihat efek immunosupresif PTU dan metimazol sama. Kedua obat juga didapatkan mempunyai efek langsung pada fungsi sel T yang menyebabkan persentase sel-sel total dan supresor meningkat kearah kadar normal. Penemuan in vitro ini menyatakan bahwa metimazol dan PTU mempunyai beberapa efek langsung pada sistem imun. ⁽⁵⁰⁾

Menurut Romaldini dkk (1982) membandingkan efek obat-obat anti tiroid dosis besar dan kecil pada 113 pasien dengan hipertiroidisme Graves. Pasien secara random dibagi dalam 2 kelompok. Kelompok A, 65 pasien mendapat metimazol $60 \pm 14,5$ mg/hari; rentang 40-100mg/hari, atau PTU 693 ± 173 mg/hari; rentang 500-1200 mg/hari. Dosis tinggi ini dipertahankan dengan penambahan terapi $50-75 \mu g$ T3/hari. kelompok B (48 pasien) diobati dengan dosis rendah metimazol/PTU tanpa penambahan hormon tiroid. Dosis pemeliharaan metimazol $13,6 \pm 7$ mg/hari (rentang 5-25 mg/hari) dan PTU 180 ± 58 mg/hari (rentang 100- 300 mg/hari). Lamanya pengobatan $15,1 \pm 4,2$ (rentang 10-30) bulan untuk kelompok A dan $13,5 \pm 22$ (rentang 12-20) bulan untuk kelompok B. Remisi terjadi 75,4% pada kelompok A dan 41,6% kelompok B ($p < 0,001$). Hasilnya mendukung hipotesis bahwa dosis besar obat anti tiroid mempunyai efek immunosupresif lebih besar dari sediaan dosis kecil. Lebih lanjut dosis besar dapat memperbaiki mekanisme pengawasan imun yang berakhir dengan remisi Graves. Rerata follow-up 42 ± 14 bulan (17-81 bulan). Indeks FT4 pada kelompok A tetap dibawah normal selama terapi. Indeks FT4 lebih rendah pada

kelompok A yang mengalami remisi dibanding pasien yang kambuh (4,8 banding 6,5). Bagaimanapun terdapat hubungan terbalik antara rerata FT4 dengan dosis harian metimazol atau PTU. Penurunan mikrosomal antibodi terjadi pada remisi dan lebih tinggi secara bermakna pada kelompok A. Frekuensi TSAb negatif lebih tinggi pada kelompok A dibanding B (71 banding 29%) pada akhir terapi ($p < 0,01$). Penemuan ini menyatakan bahwa pasien yang diobati dengan dosis besar PTU dan metimazol angka remisi lebih tinggi dibanding sediaan dosis kecil dengan efek immunosupresif lebih besar. ⁽⁵⁵⁾



Gambar 2.6. Efek obat-obat anti tiroid. Efek multipel dari obat-obat anti tiroid meliputi inhibisi sintesis hormon tiroid dan pengurangan pada disregulasi imun intratiroid dan (pada PTU) konversi perifer dari T4 menjadi T3. *Tyrosine-Tg* merupakan residu tirosin dalam tiroglobulin, I^- iodinating intermediate, dan TPO *thyroid peroxidase*. ⁽⁵⁰⁾

-Farmakologi klinis

Metimazol dan PTU secara cepat diabsorpsi dari traktus gastrointestinal, mencapai puncak di serum dalam waktu 1-2 jam setelah makan obat. Kadar di serum berakhir dalam 12-24 jam untuk PTU lebih lama untuk metimazol. Lamanya aksi metimazol memperbolehkan dosisnya satu kali sehari, sementara PTU diberikan 2 sampai 3 kali sehari. Kedua obat berbeda dalam ikatannya dengan protein serum. Metimazol bebas dalam serum, sedangkan 80 sampai 90% PTU berikatan dengan albumin. Dosis obat-obat ini tidak membutuhkan perubahan pada anak-anak, usia lanjut dan orang dengan gagal ginjal. Tidak ada dosis penyesuaian dibutuhkan pada pasien dengan penyakit hati, meskipun *clearance* metimazol bisa menurun (tetapi tidak PTU).⁽⁴⁹⁾

2.9.1.2. Pemakaian klinis dari obat-obat anti tiroid

Secara umum, obat-obat anti tiroid dipakai dalam 2 cara: terapi primer untuk hipertiroidisme atau terapi *preparative* sebelum radioterapi atau pembedahan. (gambar 2.7). Obat anti tiroid paling sering dipakai untuk pengobatan primer pasien penyakit Graves, yang mana dikatakan remisi bila tetap eutiroid selama 1 tahun setelah obat anti tiroid dihentikan. Obat anti tiroid juga dipakai dalam terapi primer pasien dalam kehamilan, anak dan orang dewasa. Obat anti tiroid dapat dipakai pada pasien dengan OG berat yang mana terapi radioaktif dihubungkan dengan perburukan optalmopatiya. Obat anti tiroid juga dipakai untuk menormalkan fungsi tiroid sebelum terapi radioaktif karena potensial menimbulkan eksaserbasi setelah terapi radioaktif karena meningkatnya *stimulating antithyrotropin-receptor antibodies*.⁽⁴⁹⁾

-Pemilihan obat anti tiroid

Metimazol dan PTU adalah obat yang biasa dipakai di United States. Metimazol diberikan sekali sehari dan PTU 3 kali sehari. Harga PTU lebih murah, lebih mudah didapatkan dan pemakaiannya lebih banyak di Indonesia. ⁽⁴⁹⁾

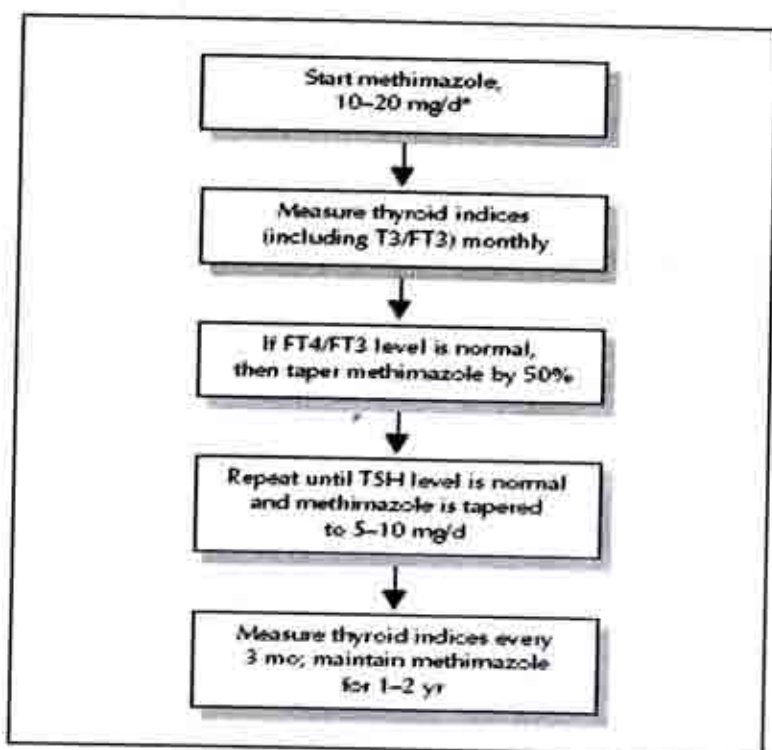
Pertimbangan Praktis

Biasanya dosis awal metimazol 15- 30 mg perhari dosis tunggal, literatur lain menyatakan 20-40 mg dan PTU 300 mg perhari dibagi 3 dosis. Hipotiroid iatrogenik dapat berkembang pada pasien dengan hipertiroidisme ringan yang mendapat dosis besar metimazol, disisi lain dosis inadekuat menyebabkan berlanjutnya hipertiroidisme. ^(36,49)

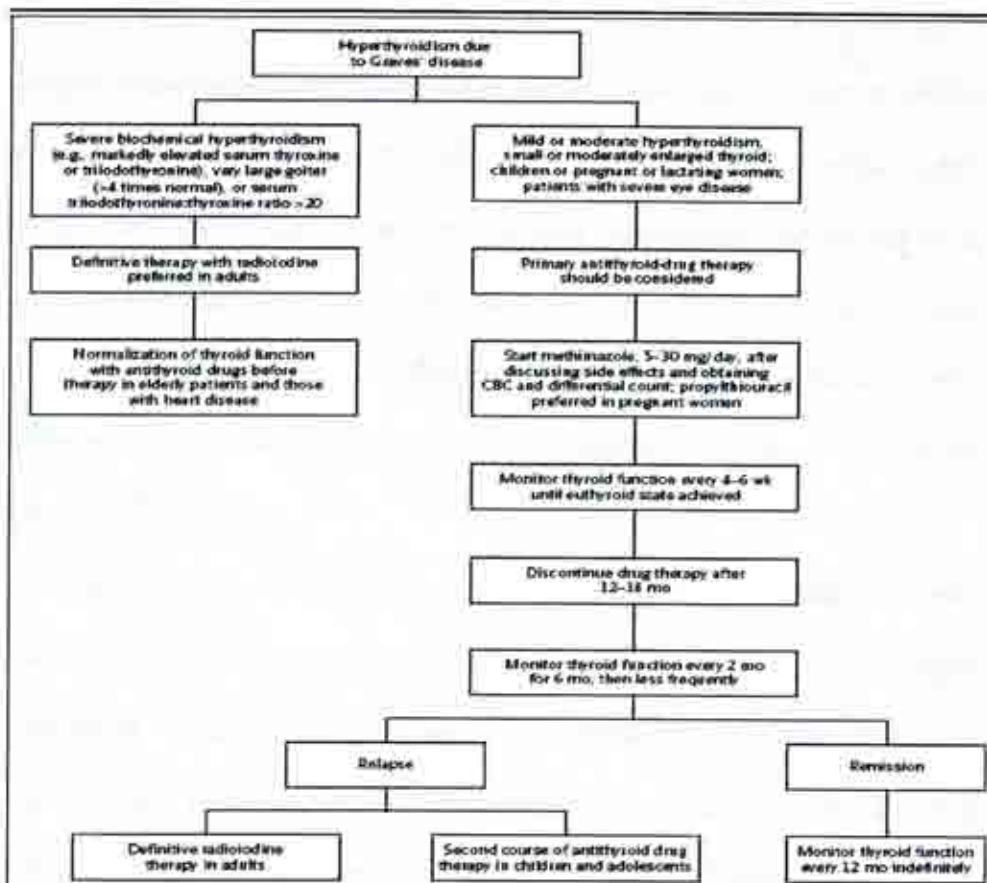
Pada umumnya perbaikan klinis baru terlihat pada minggu pertama dan keadaan eutiroid baru tercapai setelah 4-6 minggu pengobatan dan hampir semua pasien menjadi eutiroid dalam 3 bulan. ^(6,51)

Pasien yang dimulai dengan obat anti tiroid, direkomendasikan pemeriksaan fungsi tiroid setiap 4-6 minggu, minimal sampai fungsi tiroid stabil atau pasien sudah eutiroid. Setelah 4-12 minggu, banyak pasien sudah mencapai fungsi tiroid normal, kemudian dosis obat dapat diturunkan untuk mempertahankan fungsi tiroid normal, dengan dosis 100-200 mg atau 100-150 mg perhari PTU dan 5-10 mg atau 5-20 mg metimazol. Hipotiroidisme dapat timbul jika dosis obat tidak diturunkan. Setelah 3 sampai 6 bulan pertama, interval *follow-up* dapat ditingkatkan setiap 2 sampai 3 bulan kemudian setiap 4 sampai 6 bulan. Kadar tirotropin serum tetap tersupresi selama beberapa minggu bahkan beberapa bulan, meskipun kadar hormon tiroid normal, jadi pemeriksaan kadar TSH tidak tepat dipakai untuk monitor efek terapi.

Kadang-kadang pasien dengan kadar T3 serum meningkat meskipun kadar T4 atau FT4 normal atau rendah dan indikasi untuk pemberian obat anti tiroid. Setelah 1 tahun, jika pasien secara klinis dan biokimia eutiroid dan kadar TSAb tidak terdeteksi, terapi dapat tidak dilanjutkan, pasien dimonitor tiap 3 bulan dalam tahun pertama, karena kekambuhan sering terjadi dalam waktu ini dan tahun-tahun berikutnya. Jika kambuh, iodin radioaktif atau pembedahan umumnya direkomendasikan, meskipun terapi obat anti tiroid dapat dimulai lagi. ^(31,36,49,56)



Gambar 2. 7. Pemakaian obat anti tiroid. "Dosis tinggi 30-40 mg/hari bisa digunakan untuk pasien hipertiroidisme berat/ struma terlihat besar ". ⁽³⁾



Gambar 2.8. Algoritma pemakaian obat-obat anti tiroid diantara pasien-pasien dengan penyakit Graves. Obat-obat anti tiroid untuk terapi inisial pada dewasa dengan hipertiroidisme ringan sampai sedang atau optalmopati aktif dan pilihan terapi untuk anak-anak, dewasa, dan wanita hamil atau menyusui. Radioiodin lebih baik untuk terapi inisial bagi dewasa di United States tapi tidak untuk negara lain di dunia. Subtotal atau tiroidektomi hampir total juga menjadi pilihan untuk beberapa pasien setelah pengobatan dengan obat-obat anti tiroid. Pada dewasa yang mengalami relaps, terapi radioiodin definitif adalah lebih baik. Beberapa pasien lebih baik mendapat terapi kedua dengan obat anti tiroid, dan strategi ini cocok untuk anak-anak dan dewasa. CBC tercatat hitung darah komplit. ⁽⁵⁰⁾

Ket: CBC= *complete blood count*.

-Remisi

Banyak studi retrospektif menunjukkan bahwa pasien dengan hipertiroidisme berat, struma yang besar atau rasio T3 terhadap T4 serum tinggi, pencapaian remisi setelah terapi lebih sedikit dibanding penyakit yang lebih ringan dan struma yang lebih kecil. Sebagai tambahan pasien dengan kadar awal *antithyrotropin receptor antibodies* tinggi, remisi lebih rendah. Studi lain mengindikasikan kekambuhan lebih sering selain memiliki struma yang besar, peningkatan kadar TSAbs di akhir terapi juga perokok. ^(49, 51)

Gambaran klinis yang diuji sebagai prediktor yang mungkin meliputi umur, jenis kelamin dan riwayat merokok; ada tidaknya optalmopati dan lamanya gejala sebelum diagnosis. Studi prospektif terbaru menunjukkan bahwa depresi, kelelahan mental dan problem kehidupan sehari-hari adalah risiko untuk kambuh setelah 3 tahun terapi obat anti tiroid. Namun tak satupun sensitivitas dan spesivitasnya cukup untuk pemakaian klinis dalam prediksi terhadap terapi obat primer. Mengukur *antithyrotropin receptor antibodies* pada akhir pengobatan dapat menjadi nilai prediksi, dimana positif hampir selalu timbul kekambuhan. Kekambuhan dapat terjadi pada 30 sampai 50% yang respon pada awal, tanpa memperhatikan sediaan yang dipakai. ^(49, 51)

Jika obat anti tiroid mempunyai efek immunosupresif, dosis tinggi atau pemberian lebih lama dapat mempertinggi kesempatan remisi. Minimal 6 percobaan prospektif secara random menguji manfaat terapi obat dosis tinggi dibanding dosis rendah. Kecuali satu percobaan semuanya hasilnya negatif. Berdasarkan lamanya pengobatan, satu percobaan prospektif menunjukkan perbaikan yang bermakna angka

kekambuhan setelah 2 tahun *follow-up* pada pasien yang diobati selama 18 bulan, dibanding diobati selama 6 bulan (42% banding 62%). Percobaan prospektif lain dengan *follow-up* 4 tahun tidak mengindikasikan bahwa terapi yang lebih lama dari 1 tahun mempunyai beberapa efek terhadap angka kekambuhan. Berdasarkan hasil-hasil ini, terapi dengan obat anti tiroid selama 12- 18 bulan biasa dipakai dan direkomendasikan pada *evidence-based review* terbaru. ^(6,49,51)

Pada suatu studi dosis kecil yang lebih lama (18 bulan) kekambuhannya lebih sedikit (37%) dari kelompok 6 bulan (58%). Dua studi membandingkan dosis kecil yang lebih lama 12 bulan dengan 24 bulan dan 18 bulan dengan 42 bulan, ternyata tidak ada tambahan manfaatnya. ⁽³⁶⁾

Remisi penyakit Graves didefinisikan apabila TSH, T4, dan TBII dalam rentang normal. Remisi yang lama lebih sering pada pasien dengan IgE normal. Studi lain menyatakan 30-40% pasien Graves, peningkatan IL-4 menstimulasi sintesis IgE, IgM, IgG (TBII & TSAb). Hipotesis ini didukung oleh Itoh dkk, yang mendemonstrasikan aktivitas sel B melalui CD40 dan IL-4 secara *in vitro* melalui limfosit yang menginfiltrasi tiroid pada pasien Graves. Interleukin-4 dan IgE terlibat dalam perkembangan, progresivitas dan pemeliharaan penyakit Graves. Interleukin-4 dan IL-13 pada pasien asma menstimulasi sekresi IgE. Interleukin-13 juga menstimulasi sekresi IgG, IgM & IgE. ^(18,23,44,57,58)

Menurut studi klinis pada penyakit Graves dinyatakan remisi tidak tergantung pada tipe obat (metimazol, PTU, perklorat) tetapi tergantung perbaikan regulasi imunologis yang menyebabkan pasien menjadi eutiroid. Angka remisi dengan pemberian obat antitiroid setelah 1 tahun adalah 50-60% dan setelah 10 tahun hanya

30-40%. Prediksi negatif remisi meliputi jenis kelamin laki-laki, ukuran struma besar, nilai awal T3 dan T4 tinggi dan riwayat lebih dari satu kali periode kambuh. ⁽⁵⁹⁾

Metcalfe dkk melaporkan bahwa IgE berikatan dengan TSHR terdeteksi pada 3 dari 14 pasien penyakit Graves. ⁽¹⁸⁾

-Penghentian terapi obat dan kekambuhan

Obat-obat anti tiroid dihentikan setelah 12- 18 bulan terapi. Kekambuhan meningkat pada pasien dengan kadar FT4 dan T3 normal tetapi kadar TSH serum rendah. Kekambuhan biasanya terjadi dalam 3 sampai 6 bulan pertama setelah obat di hentikan kemudian rekurensi menurun setelah 1 sampai 2 tahun. Keseluruhan angka rekurensi rata-rata 50 sampai 60%. Wanita hamil 75% mengalami remisi dan akan kambuh penyakit Graves saat post partum atau berkembang tiroiditis post partum. ⁽⁴⁹⁾

Berdasarkan tinjauan dari beberapa penelitian oleh Abraham P dkk (2005) yang menilai efek dosis, sediaan dan lamanya terapi obat anti tiroid untuk tirotoksikosis Graves terhadap rekurensi hipertiroidisme, kejadian optalmopati dan efek samping. Sebanyak 12 percobaan yang membandingkan efektivitas obat anti tiroid dosis besar dengan dosis kecil, didapatkan hasil tidak ada perbedaan bermakna dosis besar (carbimazol ≥ 40 mg) dan dosis kecil (carbimazol ≤ 30 mg) terhadap kekambuhan hipertiroidisme (RR 0,93, 95% CI 0,84-1,03) dan efek samping lebih tinggi pada sediaan dosis besar (RR 1,89, 95% CI 1,25-2,85). Sediaan dosis kecil sama efektifnya dengan sediaan dosis besar, dengan efek samping yang lebih rendah. Percobaan meliputi terapi minimal 6 bulan dengan *follow-up* minimal 1 tahun setelah penghentian obat. Menurut satu studi angka kekambuhan dengan terapi dosis kecil selama 18 bulan lebih rendah dibanding 6 bulan (RR 0,63, 95% CI 0,41-0,99). Studi

lain dengan memakai dosis besar tidak berbeda bermakna angka kekambuhan antara 12 dan 6 bulan (RR 0,86, 95% CI 0,52-1,43). Dua studi lain memakai dosis kecil lebih lama, membandingkan 12 bulan dengan 18 bulan dan 18 bulan dengan 42 bulan. Kombinasi ini menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna kekambuhan antara pengobatan yang lama dengan yang pendek. Beberapa penelitian menyatakan optimal/ efektif lamanya terapi obat anti tiroid dengan dosis titrasi/dosis kecil adalah 12-18 bulan. Efek samping lebih tinggi pada dosis besar dan kelemahan dosis kecil akan efektif bila diberikan lebih lama. Dosis besar dianjurkan untuk mencapai keadaan eutiroidisme dengan memperhatikan efek hipotiroidisme terhadap kualitas hidup dan pada optalmopati Graves dapat memperberat penyakit matanya. ⁽⁶⁰⁾

2.9.1.3. Efek samping obat anti tiroid

Obat anti tiroid memiliki berbagai efek samping minor bahkan komplikasi yang mematikan. Efek samping metimazol tergantung dosis dan PTU kurang berhubungan dengan dosis. Hal ini menyebabkan pemakaian metimazol dosis rendah dibanding PTU pada pasien hipertiroidisme. Efek samping minor meliputi reaksi kulit (biasanya urtikaria, rash), artralgia, dan gangguan gastrointestinal yang terjadi pada 5-10% pasien sama frekuensinya untuk kedua jenis obat. Reaksi kulit minor dapat disembuhkan dengan penambahan antihistamin ketika terapi obat dilanjutkan atau mengganti dengan obat anti tiroid lain. Bagaimanapun reaktivitas silang antara kedua obat sebesar 50%. efek samping mayor (agranulositosis, vaskulitis, hepatotoksik) dengan frekuensi lebih rendah. Metimazol dan PTU memiliki efikasi yang sama. Agranulositosis (0,2-0,5%) dapat terjadi pada kedua obat. Efek samping ini muncul tergantung pada dosis untuk metimazol dibanding PTU. Harga untuk dosis

rendah MMI dan PTU adalah sama namun dosis lebih tinggi metimazol lebih mahal.
(30:36,49,51,56,59)

Efek samping agranulositosis paling ditakuti dari obat anti tiroid (hitung granulosit absolut $<500/\text{mm}^3$) terjadi pada 0,37% yang mendapat metimazol. Granulositopenia ringan (hitung granulosit absolut $<1500/\text{mm}^3$) yang kadang terjadi pada pasien Graves. Hitung jenis leukosit harus diperiksa sebelum terapi dimulai. Banyak kasus agranulositosis terjadi dalam 90 hari pengobatan, tetapi komplikasinya dapat terjadi 1 tahun atau lebih setelah terapi dimulai. Risiko agranulositosis meningkat pada pasien usia lanjut dengan angka kematian lebih tinggi.^(36,49)

Tabel 2.5. Efek samping obat-obat anti tiroid.⁽⁵⁰⁾

Side Effect	Estimated Frequency	Comments
Minor		
Skin reactions	4-6%	Urticarial or macular reactions
Arthralgias	1-5%	May be harbinger of more severe arthritis
Gastrointestinal effects	1-5%	Includes gastric distress and nausea
Abnormal sense of taste or smell	Rare	With methimazole only
Sialadenitis	Very rare	Methimazole
Major		
Polyarthritias	1-2%	So-called antithyroid arthritis syndrome
ANCA-positive vasculitis	Rare	ANCA positivity is seen in patients with untreated Graves' disease and in asymptomatic persons who are taking antithyroid drugs, especially propylthiouracil
Agranulocytosis	0.1-0.5%	Mild granulocytopenia may be seen in patients with Graves' disease; may be more common with propylthiouracil ²⁷
Other hematologic side effects	Very rare	May include thrombocytopenia and aplastic anemia
Immunoallergic hepatitis	0.1-0.2%; 1% in some series ²⁷	Almost exclusively in patients taking propylthiouracil; a transient increase in aminotransferase levels is seen in 30% of patients taking propylthiouracil
Cholestasis	Rare	Exclusively with methimazole and carbimazole
Hypoprotrombinemia	Rare	No case reports since 1982 ^{24,25} ; only with propylthiouracil
Hypoglycemia	Rare	So-called insulin-autoimmune syndrome, which is seen mainly in Asian patients receiving sulphydryl-containing drugs; only with methimazole ^{23,24}
Pancreatitis	Very rare	One case report ^{22,23}

²⁷ Data are from Cooper. ²⁷ ANCA denotes antineutrophil cytoplasmic antibody.

2.9.1.4. Pemakaian obat anti tiroid selama kehamilan dan laktasi

Selama kehamilan faal kelenjar tiroid mengalami peningkatan dan dalam banyak hal aktifitas kelenjar tiroid menyerupai keadaan hipertiroidisme. Penyakit Graves umumnya ditemukan pada masa subur, maka hampir selalu hipertiroidisme dalam kehamilan adalah hipertiroidisme Graves, walaupun dapat pula disebabkan karena tumor trofoblas, molahidatidosa, dan struma ovarii. ⁽⁶⁾

Tirotoksikosis terjadi 1 dari 1000 sampai 2000 kehamilan. Obat anti tiroid dapat dimulai saat diagnosis ditegakkan. Propiltiourasil lebih dipilih di Amerika utara karena minimal melewati plasenta dibanding metimazol, karena PTU mempunyai ikatan protein yang kuat dan sukar larut dalam air. ^(6,49,51)

Propiltiourasil pilihan selama kehamilan karena anomali kongenital dilaporkan dengan pemakaian metimazol, khususnya aplasia kutis, biasanya digambarkan lesi tunggal atau multipel 0,5-3 cm pada daerah puncak atau belakang kepala. Anomali ini terjadi spontan pada 1 dari 2000 kelahiran. Metimazol juga dihubungkan dengan sindroma teratogenik yang jarang dikenal "embriopati metimazol" dengan karakteristik atresia esofagus dan atresia *choanal*. ^(6,49,51)

Pada trimester kedua dan ketiga, dosis PTU sebaiknya diturunkan serendah mungkin. Dosis PTU dibawah 300 mg per hari diyakini tidak menimbulkan gangguan faal tiroid neonatus. Keadaan hipertiroidisme maternal ringan masih dapat ditolerir oleh janin daripada keadaan hipotiroidisme. Oleh karena itu kadar T4 dan T3 serum hendaknya dipertahankan pada batas normal tertinggi. ⁽⁶⁾

Kehamilan merupakan suatu keadaan yang unik, dimana faal kelenjar tiroid dipengaruhi oleh 3 perubahan yaitu; ⁽⁶⁾

- Peningkatan kadar TBG sebagai respons terhadap peningkatan kadar estrogen, sehingga terjadi kenaikan kadar *Protein binding iodine* mulai minggu ke 12 yang mencapai 2 kali kadar normal. Juga akan terjadi kenaikan kadar T4 dan T3 didalam serum. Peningkatan kadar TBG serum selama kehamilan disebabkan karena meningkatnya produksi TBG oleh sel-sel hati dan menurunnya degradasi TBG perifer akibat modifikasi oligosakarida karena pengaruh kadar estrogen yang tinggi.
- Peningkatan sekresi *Thyroid Stimulating Factors* (TSF) dari plasenta terutama *Human Chorionic Gonadotropin* (HCG) yang menyerupai TSH, dimana keduanya merupakan glikoprotein yang mempunyai gugus alfa yang identik. Bukti terbaru menunjukkan bahwa HCG merupakan suatu *Chorionic Thyrotropin* dimana aktifitas biologik 1U HCG ekuivalen dengan 0,5 uU TSH.
- Kehamilan disertai dengan penurunan persediaan yodium didalam kelenjar tiroid karena peningkatan klirens ginjal terhadap yodium dan hilangnya yodium melalui kompleks fetoplasental pada akhir kehamilan. Hal ini akan menyebabkan keadaan defisiensi yodium relatif. Bersamaan dengan meningkatnya laju filtrasi glomerulus selama kehamilan, ekskresi yodium meningkat dan terjadi penurunan "iodine pool".

Respons TSH terhadap TRH juga meningkat selama kehamilan. Hal ini disebabkan karena pengaruh estrogen, dimana dapat juga terjadi pada wanita tidak hamil yang menggunakan obat kontrasepsi. Kecepatan produksi hormon tiroid tidak mengalami perubahan selama kehamilan. ⁽⁶⁾

Penyakit Graves sering menjadi lebih berat pada kehamilan trimester pertama, sehingga insiden tertinggi hipertiroidisme pada kehamilan akan ditemukan terutama pada kehamilan trimester pertama, namun penyebab pasti belum diketahui. Pada usia kehamilan yang lebih tua, penyakit Graves cenderung remisi dan akan mengalami eksaserbasi pada periode postpartum. Pada trimester ketiga kehamilan, respons imun ibu akan tertekan sehingga penderita sering terlihat dalam keadaan remisi, karena terjadi perubahan sistem imun ibu selama kehamilan. Penurunan respons imun ibu diduga karena peningkatan aktifitas sel T supresor janin yang mengeluarkan faktor-faktor supresor. Faktor-faktor supresor ini melewati sawar plasenta sehingga menekan sistem imun ibu. Setelah plasenta terlepas, faktor-faktor supresor ini akan menghilang. ⁽⁶⁾

Metimazol pada wanita hamil dapat digunakan bila alergi PTU. Dosis obat anti tiroid diberikan minimal untuk mencegah hipotiroidisme pada janin. Studi yang mem *follow-up* anak-anak yang terpapar obat anti tiroid, tidak menunjukkan gangguan perkembangan atau intelektual. Kedua obat aman untuk ibu menyusui tetapi dengan dosis rendah. Studi klinis pada bayi yang disusui menunjukkan fungsi tiroid dan perkembangan intelektual normal. Studi lain menyatakan bahwa metimazol mudah melewati ASI sehingga dapat mempengaruhi faal tiroid neonatus sedangkan PTU lebih sukar. Oleh karena itu metimazol tidak dianjurkan pada wanita yang sedang menyusui. Menurut Lamberg dan kawan-kawan, PTU masih dapat diberikan pada masa menyusui dengan dosis tidak melebihi 150 mg perhari. Perlu dilakukan pengawasan ketat terhadap faal tiroid neonatus. ^(6, 49)

2.9.2. Beta bloker

Pada banyak kasus, hipertiroidisme dihubungkan dengan peningkatan jumlah reseptor β -adrenergik. Peningkatan aktivitas β -adrenergik menimbulkan sejumlah gejala yang dihubungkan dengan gangguan ini. Beta blockers memperbaiki gejala-gejala adrenergik dari hipertiroidisme, meliputi palpitasi, takikardi, gemeteran, kecemasan dan intoleransi panas. Fungsi β blockers menghambat efek epinefrin dan norepinefrin pada reseptor adrenergik dan menurunkan denyut jantung. Obat ini tidak menyembuhkan penyakit Graves karena tubuh masih memproduksi T4 yang banyak, tetapi β blockers menghambat beberapa aksi hormon tiroid. Beta blockers menghambat efek hormon tiroid tetapi tidak mempunyai efek pada kelenjar tiroid itu sendiri, dengan demikian β blockers tidak mengobati hipertiroidisme dan tidak menurunkan produksi hormon tiroid. ^(50,61,62)

Propranolol pada dosis tinggi (>160 mg/hari) menurunkan secara bertahap kadar T3 serum sebanyak 30%, melalui penghambatan *5'-monodeiodinase* yang mengkonversi T4 menjadi T3. Propranolol kelarutan dalam lemaknya tinggi, yang menyebabkan kadarnya cukup tinggi di jaringan dalam menghambat aktivitas *monodeiodinase*. Efek propranolol ini berjalan lambat, terjadi dalam waktu 7-10 hari dan berperan sedikit terhadap efek terapeutik. Atenol, alprenolol, dan metoprolol sama dalam menimbulkan sedikit penurunan kadar T3 serum, sementara sotalol dan nadolol tidak. Meskipun secara teori keuntungan propranolol dan obat-obat yang berhubungan, efeknya sedikit dan onsetnya lambat dalam menurunkan kadar T3 serum. Beta blockers dipakai sebagai terapi tambahan obat-obat anti tiroid,

pembedahan dan terapi iodin radioaktif pada pasien Graves dan struma nodosa toksika. ^(61,63)

Suatu studi melalui inkubasi limfosit darah perifer dengan propranolol menunjukkan obat tidak mempunyai efek pada aktivitas sel B atau sel T. ⁽⁴³⁾

Pemakaian klinis beta blokera

Beta blokera seharusnya diberikan pada pasien hipertiroid yang tidak mempunyai kontraindikasi. Mereka dapat segera diberikan saat diagnosis hipertiroidisme ditegakkan, bahkan 24 jam sebelum pemakaian radioiodin. Pasien dengan penyakit Graves, β -blokera diberikan bersamaan dengan tionamid, tetapi dapat diberikan tersendiri pada pasien yang diobati dengan radioiodin. Pasien dengan kontraindikasi relatif penghambatan β lebih ditoleransi dengan obat selektif β_1 seperti atenolol atau metoprolol. Umumnya dipakai atenolol dengan dosis inisial 25-50 mg/hari; ditingkatkan sampai 200 mg/hari dapat diberikan jika dibutuhkan untuk pengobatan simptomatis hipertiroidisme dan kontrol takikardi. Atenolol keuntungannya dosis tunggal dan selektif β_1 ; bagaimanapun semua obat-obat penghambat β adrenergik efektif mengurangi gejala hipertiroid. ⁽⁶¹⁾

Beta blokera ditambahkan dalam terapi inisial selama 6-8 minggu jika tidak ada kontraindikasi. Propranolol banyak digunakan, tetapi β blokera lain dapat dipakai. Beta blokera non selektif seperti propranolol, dipakai karena mempunyai efek langsung terhadap hipermetabolisme. Terapi dengan propranolol dimulai dengan 10-20 mg setiap 6 jam, literatur lain dengan dosis 40-120 mg 4 kali sehari. Dosis dapat

ditingkatkan progresif sampai gejala terkontrol. Pada banyak kasus, dosis 80-320 mg perhari adalah cukup. *Calcium channel blockers* seperti diltiazem dapat dipakai untuk mengurangi *heart rate* pada pasien yang tidak toleransi dengan β blokera. ^(27,50,51,64,65)

2.9.3. Yodium

Yodium menghambat konversi T4 menjadi T3 di perifer dan pelepasan hormon, sebagai terapi tambahan sebelum operasi emergensi non tiroid, jika β blokera tidak dapat mengontrol hipertiroidisme, dan mengurangi vaskularisasi kelenjar sebelum operasi pada penyakit Graves. Yodium tidak dipakai dalam terapi rutin hipertiroidisme karena peningkatan paradoksikal pelepasan hormon yang dapat terjadi pada pemakaian yang lama. Obat-obat kontras *organic iodide radiographic* (seperti *iopanoic acid* atau *ipodate sodium*) lebih umum dipakai dari yodium inorganik (seperti *potassium iodide*). Dosis obat 1 gr per hari selama 12 minggu. ⁽³¹⁾

2.9.4. Yodium radioaktif

Di United States, yodium radioaktif adalah pilihan terapi untuk sebagian besar pasien Graves dan struma nodosa toksika tetapi tidak digunakan pada wanita hamil, menyusui dan masih kontroversi bagi anak-anak. Yodium radioaktif dapat memperburuk 15% pasien optalmopati Graves. ^(31,56)

Tiroid dapat mengabsorpsi iodine radioaktif, radiasi membunuh sel-sel tiroid, menyusutkan jumlah sel-sel yang melepaskan T3 dan T4, yang sering dipakai Iodine ¹³¹I (¹³¹I) dalam hitungan *milicurie* (mCi). ¹³¹I berlebihan dapat membunuh jaringan tiroid sangat banyak yang menyebabkan hipotiroidisme. Penelitian Fiske M dkk (2008) dosis rendah terapi ¹³¹I untuk penyakit Graves lebih efektif untuk mengembalikan fungsi tiroid normal/eutiroidisme. ⁽⁶⁵⁾

2.9.5. Pembedahan

Indikasi tiroidektomi untuk penyakit Graves antara lain: umur muda, jenis kelamin laki-laki, membutuhkan perbaikan hipertiroidisme yang cepat seperti selama hamil/menyusui, takut terpapar radiasi, struma besar dengan gejala kompresi, struma dengan curiga nodul, tidak mampu mentoleransi obat-obat antitiroid. (52, 67)

Tiroidektomi sub total paling sering dipakai, dengan mempertahankan beberapa jaringan tiroid dan 25% mengurangi insiden hipotiroidisme, tetapi hipertiroidisme persisten atau rekuren terjadi pada 8% pasien. Total tiroidektomi dilakukan untuk pasien-pasien dengan penyakit berat atau gondok yang besar yang rekuren dengan menimbulkan masalah, dengan komplikasi *injury n.Laryngeal* rekuren dan hipoparatiroidisme minimal. (31, 56)

Indikasi pembedahan pada penyakit Graves berdasarkan adanya insiden hipotiroidisme, *injury N. Laryngeus* rekuren dan hipoparatiroidisme. (51)

Tabel 2. 6. Pengobatan untuk penyakit Graves. (34)

Therapy	Duration	Womens ophthalmopathy	During pregnancy	Advantages	Disadvantages
Antithyroid drugs	1-2 yr	No	Yes	Rapid restoration of euthyroidism; potential for immunological remission	Side effects (see Table 3); relapse extremely common
Radioiodine	Usually once	Potentially (in 15% of patients)	Contraindicated	Permanent correction of hyperthyroidism; safe; easily administered	Hypothyroidism (> 50% in 10 yr); environmental precautions required; pregnancy delay of 3-6 mo required
Surgery	Day surgery	No	Yes, during second trimester	Permanent correction of hyperthyroidism usual	Hypothyroidism (50% over 25 yr); general anesthesia required; 1%-2% complications: hypoparathyroidism, recurrent laryngeal nerve palsy

Tabel 2.8. Pengobatan hipertiroidisme. (34)

<i>Treatment</i>	<i>Mechanism of action</i>	<i>Indicators</i>	<i>Contraindications and complications</i>
Beta blockers	Inhibit adrenergic effects.	Prompt control of symptoms; treatment of choice for thyrotoxic first-line therapy before surgery, radioactive iodine, and antithyroid drugs; short-term therapy in pregnancy	Use with caution in older patients and in patients with pre-existing heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, or asthma
Iodides	Block the conversion of T_4 to T_3 and inhibit hormone release	Rapid decrease in thyroid hormone levels; preoperatively when other medications are ineffective or contraindicated; during pregnancy when antithyroid drugs are not tolerated; with antithyroid drugs to treat amiodarone- (Cordarone-) induced hyperthyroidism	Paradoxical increases in hormone release with prolonged use; common side effects of sialadenitis, conjunctivitis, or acneiform rash; interferes with the response to radioactive iodine; prolongs the time to achieve euthyroidism with antithyroid drugs
Antithyroid drugs (methimazole [Tapazole] and PTU)	Interferes with the organization of iodine; PTU can block peripheral conversion of T_4 to T_3 in large doses	Long-term treatment of Graves' disease (preferred first-line treatment in Europe, Japan, and Australia); PTU is treatment of choice in patients who are pregnant and those with severe Graves' disease; preferred treatment by many endocrinologists for children and for adults who refuse radioactive iodine; pretreatment of older and cardiac patients before radioactive iodine or surgery; both medications considered safe for use while breastfeeding	High relapse rate; relapse more likely in smokers, patients with large goiters, and patients with positive thyroid-stimulating antibody levels at end of therapy; major side effects include polyarthritis (1 to 2 percent), agranulocytosis (0.1 to 0.5 percent); PTU can cause elevated liver enzymes (30 percent), and immunologic hepatitis (0.1 to 0.2 percent); methimazole can cause rare cholestasis and rare congenital abnormalities; minor side effects (less than 5 percent) include rash, fever, gastrointestinal effects, and arthralgia
Radioactive iodine	Concentrates in the thyroid gland and destroys thyroid tissue	High cure rates with single-dose treatment (80 percent); treatment of choice for Graves' disease in the United States; multinodular goiter; toxic nodules in patients older than 40 years; and relapses from antithyroid drugs	Delayed control of symptoms; posttreatment hypothyroidism in majority of patients with Graves' disease regardless of dosage (82 percent after 25 years); contraindicated in patients who are pregnant or breastfeeding; can cause transient neck soreness, flushing, and decreased taste; radiation thyroiditis in 1 percent of patients; may exacerbate Graves' ophthalmopathy; may require pretreatment with antithyroid drugs in older or cardiac patients
Surgery (subtotal thyroidectomy)	Reduces thyroid mass	Treatment of choice for patients who are pregnant and children who have had major adverse reactions to antithyroid drugs; toxic nodules in patients younger than 40 years; and large goiters with compressive symptoms; can be used for patients who are noncompliant, refuse radioactive iodine, or fail antithyroid drugs; and in patients with severe disease who could not tolerate recurrence; may be done for cosmetic reasons	Risk of hypothyroidism (25 percent) or hyperthyroid relapse (8 percent); temporary or permanent hypoparathyroidism or laryngeal paralysis (less than 1 percent); higher morbidity and cost than radioactive iodine; requires patient to be euthyroid preoperatively with antithyroid drugs or iodides to avoid thyrotoxic crisis

T_4 = thyroxine; T_3 = triiodothyronine; PTU = propylthiouracil

Information from references 5, 8, 9, and 14 through 24.

2.9.6. Peranan obat immunosupresif dan imunomodulator pada penyakit Graves

• Kortikosteroid

Terapi immunosupresif efektif pada penyakit Graves dengan gangguan orbita atau kulit akibat hipertiroidisme. Bartalena dkk (1989) menyatakan kortikosteroid dapat mencegah eksaserbasi OG yang terjadi setelah terapi radioaktif. Prummel MF dkk (2009), terapi kortikosteroid dapat memperbaiki 2/3 OG. Prummel MF dkk (1989), membandingkan efektifitas terapi prednison dengan siklosporin selama 12 minggu pada OG berat, hasilnya terapi tunggal prednison (dosis inisial 7,5 mg/kg BB/hari dengan dosis tapering 20 mg/hari) lebih efektif memperbaiki penglihatan dan pergerakan mata dari siklosporin (dosis 60 mg/hari). Kombinasi keduanya efektif digunakan bila tidak respon dengan terapi secara tunggal. Kortikosteroid penting sebagai obat anti inflamasi dalam mencegah progresi OG. (66,68,69,70)

• Rituximab

Pembentukan autoantibodi terhadap reseptor TSH merupakan patogenesis penyakit Graves. Antibodi ini disintesis oleh infiltrasi sel-sel B pada tiroid. Sel-sel plasma dari sum-sum tulang dan *cervical lymph nodes* juga terlibat pada sintesis autoantibodi. Bagaimanapun, strategi untuk pengobatan penyakit Graves dengan mengeliminasi limfosit B yang teraktivasi. *Pre-B-lymphocyte* sebagaimana ekspresi limfosit B matur CD20 pada permukaan, tetapi ekspresi ini hilang diikuti diferensiasi ke arah sel-sel plasma. *Cluster of differentiation 20* juga diekspresi pada beberapa sel-sel *pro B*, prekursor dari sel-sel *pre-B* meskipun dalam jumlah rendah. Hal ini membuat antigen CD20 suatu target yang menarik. Bagaimanapun terapi anti CD20

turut campur pada *B-cell antigen –presenting* terhadap sel-sel T dan turut campur pada aktivitas sel T. ⁽⁷¹⁾

Rituximab adalah suatu *chimeric monoclonal antibody* spesifik untuk CD20 manusia. Rituximab biasanya dipakai untuk pengobatan limfoma non hodgkin. Rituximab telah berhasil dipakai untuk pengobatan sitopenia autoimun dan berbagai penyakit-penyakit autoimun, meliputi *idiopathic thrombocytic purpura, systemic lupus erythomatosus, haemolytic anaemia* dan *rheumatoid arthritis*. Rituximab menyebabkan penghapusan segera sel-sel B di sirkulasi. Penghapusan ini berakhir dalam 4-6 bulan tapi bisa lebih dari 24 bulan. Pengobatan awal kadar sel-sel B akan dicapai setelah 9-12 bulan. Rituximab membunuh sel-sel B melalui induksi apoptosis melalui perubahan influks kalsium, toksisitas selular tergantung antibodi, toksisitas selular tergantung komplemen. ^(71,72,73)

Menurut El Fassi dkk, suatu uji kontrol prospektif pada 20 pasien Graves. Sebanyak 10 pasien mendapat 4 kali infus rituximab 375 mg/m² dengan interval 1 minggu dan 10 penderita lainnya tidak. Semua pasien diobati metimazol sampai infus rituximab terakhir. Terapi metimazol kemudian dihentikan pada semua pasien. Pada 10 pasien yang diobati kombinasi rituximab dan metimazol 6 pasien kambuh dalam 1 bulan setelah terapi dihentikan dan 8 dari 10 pasien yang hanya diobati metimazol kambuh dalam 1 bulan. Bagaimanapun terapi metimazol dalam studi ini terlalu singkat hanya 1 bulan. Tidak jelas apakah rituximab akan lebih mujarab dibanding metimazol penuh. ⁽⁷¹⁾

Klinik Mayo (2208) menyatakan rituximab efektif pada pengobatan pasien dengan OG sedang-berat yang aktif, dengan memakai 2 kali infus rituximab 1000mg

iv dengan jarak 2 minggu. Heemstra KA dkk (2008) meneliti penyakit Graves yang kambuh (9 perempuan dan 4 laki-laki, umur $39,5 \pm 9,5$ tahun dengan memberikan 2 dosis rituximab 1000 mg iv dengan jarak 2 minggu. Sebelum dan beberapa periode setelah pemberian rituximab TSH, FT4, TBII dan proporsi CD19 dan MS4A1 sel-sel mononuklear darah perifer diukur. Hasilnya proporsi MS4A1 limfosit positif menurun pada semua pasien. Semua pasien menurun kadar FT4 pada minggu 26 dan meningkat kadar TSHnya. TBII menurun pada semua pasien. Pada follow up 14-27 bulan , 9 dari pasien ini masih eutiroid dan kadar FT4 dan TSH normal. Hasil studi terbaru menyatakan bahwa keuntungan rituximab pada penyakit Graves yang kambuh.⁽⁷⁴⁾

Menurut Rodien P (2008), 3 pasien OG sukses diobati dengan rituximab tanpa memberikan efek pada fungsi tiroid. Rituximab menurunkan risiko kambuh setelah terapi jangka pendek dengan tionamid. Kambuh dengan kondisi berat dari hipertiroidisme Graves tidak dapat dikontrol dengan rituximab. Namun studi Salvi menyatakan penurunan limfosit CD20 tidak memprediksi munculnya pasien. Limfosit di sirkulasi tidak memberikan gambaran yang dapat dipercaya dari limfosit pada tiroid. Efek rituximab pada limfosit B pada tiroid masih diperdebatkan.⁽⁷⁶⁾

Rituximab suatu sediaan target dan menghapuskan sel B, menjadi obat ideal untuk pengobatan penyakit Graves dan tiroiditis autoimun. Menurut Hasselbalch HC (2003) rituximab adalah suatu *chimeric murine* monoklonal antibodi anti-CD20 manusia yang berikatan dengan antigen CD 20 pada limfosit B. Mekanisme yang mungkin dari lisis sel meliputi sitotoksitas yang tergantung komplemen, sitotoksitas selular yang tergantung antibodi dan induksi apoptosis.⁽⁷³⁾

Efek samping rituximab yaitu peningkatan risiko kejadian infeksi tapi risiko infeksi berat kecil. Infeksi mungkin akibat kadar Ig tidak memberikan efek. Menurut US *Food and Drug Administration* (FDA) peningkatan *progressive multifocal leucoencephalopathy* pada pasien yang diobati dengan infus rituximab, juga terdapat keluhan nyeri sendi, demam, kolitis ulserativa pada pasien dengan *irritable bowel syndrome*. Rituximab efektif untuk memperbaiki penyakit Graves pada pasien yang tidak respon terhadap pengobatan kortikosteroid, meskipun tingginya harga dan efek samping, rituximab bisa berperan pada pengobatan penyakit Graves aktif yang berat. Banyak faktor yang mempengaruhi munculnya pasien-pasien ini. Bagaimanapun pengenalan klas terbaru obat-obat imunomodulator seperti rituximab sangat menarik dalam perkembangan terapi penyakit Graves. ⁽⁷¹⁾

2.10. Penyakit-penyakit alergi pada pasien-pasien dengan penyakit Graves

Pasien dengan peningkatan IgE memiliki frekuensi penyakit alergi paling tinggi dan riwayat keluarga penyakit alergi. Rhinitis alergi sering pada pasien dengan IgE tinggi, namun tidak ditemukan bahwa rhinitis alergi mencetuskan rekuren penyakit Graves. ⁽¹⁰⁾

2.11. Prognosis dan *follow up*

Prognosis pasien hipertiroidisme baik dengan terapi yang tepat. Pasien seharusnya di skrining dan diobati untuk osteoporosis dan faktor risiko aterosklerosis. Pasien yang telah diobati sebelumnya untuk hipertiroisme meningkat insiden obesitas dan resistensi insulin. Pasien seharusnya dimonitor 3 bulan pertama setelah diobati. Setelah tahun pertama, pasien dimonitor jika asimtomatik. Edukasi pasien terhadap risiko kambuh dan kemungkinan hipotiroidisme onset lambat yang timbul. ⁽³¹⁾

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Disain Penelitian

Penelitian ini merupakan uji klinis atau penelitian eksperimental, tahapan 2 fase II dengan disain penelitian analitik dengan skala pengukuran numerik antara dua kelompok berpasangan, dimana data diukur dua kali pada individu yang sama.

3.2. Tempat dan Waktu penelitian

Penelitian dilakukan di poliklinik dan bangsal penyakit dalam RSUP. Dr. M. Djamil Padang, selama 8 bulan periode April sampai Desember 2010. Pengukuran T3, T4, TSH dilakukan di Laboratorium Imunoserologi RSUP Dr. M. Djamil Padang dan IL-4 diperiksa di Laboratorium Imunoserologi Balai Kesehatan Provinsi Sumatera Barat.

Tabel 3.1. Jadwal penelitian :

Kegiatan	Bulan ke							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Persiapan	X							
Pengumpulan data	X	X	X	X	X	X	X	X
Analisa data								X
Penulisan hasil								X

3.3. Populasi, sampel, besar sampel dan teknik pengambilan sampel

3.3.1. Populasi penelitian

Populasi penelitian adalah penderita tirotoksikosis baru dikenal.

3.3.2. Sampel penelitian

Sampel penelitian adalah penderita penyakit Graves baru dikenal yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dan belum pernah mendapat terapi obat antitiroid.

3.3.3. Besar sampel

Besar sampel untuk penelitian ini ditetapkan dengan menggunakan rumus:

$$N1 = N2 = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 s^2}{(x1 - x2)^2}$$

dengan:

Kesalahan tipe 1 ditetapkan sebesar 5%, hipotesis satu arah sehingga $Z\alpha = 1,96$

Kesalahan tipe 2 ditetapkan sebesar 10% maka $Z\beta = 1,28$

$X1 =$ kadar IL-4 sebelum terapi = 9,8 pg/ml

$X2 =$ kadar IL-4 setelah terapi dengan obat antitiroid = 2 pg/ml

Selisih minimal yang dianggap bermakna $(x1 - x2) = 9,8 - 2 = 7,8$ pg/ml

Standar deviasi = $s = 11,9$ (kepuustakaan)

$$N1 = N2 = \frac{(1,96 + 1,28)^2 (11,9)^2}{(9,8 - 2)^2} = 24,434 = 24^{(44)}$$

Dengan demikian, besar sampel minimal masing-masing kelompok adalah 24, namun dalam penelitian ini peneliti mengambil sampel penelitian sebanyak 30 orang.

3.3.4. Teknik pengambilan sampel

Populasi yang diambil sebagai sampel pada penelitian ini adalah yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan cara *simple consecutive sampling*, dimana semua subjek yang memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi. Penderita Graves dengan efek samping setelah mendapat pengobatan PTU di keluarkan dari penelitian. ⁽⁷⁶⁾

3.4. Pengobatan selama penelitian

Sediaan obat yang diberikan adalah:

1. Propiltiourasil → Dosis: 3x100mg selama tahap pengobatan inisial (12 minggu).
2. Propranolol → Dosis: 2x 10 mg (diturunkan dosisnya setelah 4-8 mg). Target terapi propranolol adalah frekuensi *heart rate* normal (60-100 kali/menit) dan dihentikan bila ditemukan bradikardi.

3.5. Klasifikasi variabel dan definisi operasional variabel

3.5.1. Klasifikasi variabel

Penelitian ini merupakan penelitian analitik numerik berpasangan:

1. Variabel bebas yaitu: a. Kadar T3
b. Kadar T4
2. Variabel tergantung, yaitu IL-4
3. Variabel penghubung, yaitu kadar TSH.

3.5.2. Definisi operasional variabel

- **Penyakit Graves** adalah bila ditemukan keadaan hipertiroidisme, struma difusa dengan atau tanpa optalmopati dan dermopati.

- **Hipertiroidisme:** peningkatan kadar T4, FT4 atau T3 lebih dari normal dengan disertai kadar TSH dibawah normal.
- **Struma difusa:** benjolan di leher yang difus pada pemeriksaan fisik yang dikonfirmasi dengan USG tiroid dan skintigrafi tiroid.
- **Optalmopati:** infiltrasi limfosit pada jaringan fibroblast, akumulasi glikosaminoglikan, ekspansi lemak pada orbita dan penebalan otot ekstraokuler dengan berbagai munculan klinis. Optalmopati ringan jika ditemukan pada pemeriksaan fisik tetapi tidak ada perubahan dalam penglihatannya selama aktivitas sehari-hari. Optalmopati berat apabila ditemukan perubahan penglihatan meliputi pandangan kabur dan penglihatan ganda. ⁽⁷⁷⁾
- **Dermopati:** infiltrasi limfosit pada jaringan preadiposit dengan berbagai munculan klinis. Kasusnya jarang ditemukan.
- **Triiodotironin (T3):** hormon tiroid yang dihasilkan oleh kelenjar tiroid dan jaringan perifer melalui deiodinasi tiroksin, diperiksa dengan alat ukur *Elisa-Chemiluminescence*. Produk dari Roche, 2007. Nilai normal T3: 1,3 -3,1 nmol/L. ⁽⁷⁸⁾
- **Tiroksin (T4):** hormon utama yang dihasilkan oleh sel-sel folikel kelenjar tiroid yang dibentuk dari tiroglobulin dan didalam darah terikat sebagai protein TBG, diperiksa dengan alat ukur *Elisa-Chemiluminescence*. Produk dari Roche, 2007. Nilai normal T4: 66-181 nmol/L. ⁽⁷⁸⁾

- **Tiroid stimulating hormone (TSH):** hormon yang masuk dalam sirkulasi darah yang merangsang kelenjar tiroid untuk memproduksi tiroksin dan berikatan dengan reseptor pada permukaan sel tiroid (TSH-r), diperiksa dengan alat ukur *Elisa- Chemiluminescence*. Produk dari Roche, 2007. Nilai normal: 0,27- 4,20 IU/ml. ⁽⁷⁸⁾
- **Interleukin-4 (IL-4):** sitokin yang dihasilkan oleh sel Th2 yang merupakan rantai γ posfoprotein yang berperan pada pertumbuhan dan diferensiasi sel B, stimulasi sel Th2 menjadi sel B dan perubahan IgE, diperiksa dengan metoda *double antibody sandwich Elisa*. Produk dari *Bender Med System* produk dari Austria, yaitu *human IL-4 ELISA system*. (BMS225). Nilai normal < 2 pg/ml. ⁽⁷⁸⁾
- **Ukuran kelenjar gondok:**
 - Grade 1: kelenjar gondok tidak terlihat tapi teraba
 - Grade 2: kelenjar gondok terlihat pada posisi kepala biasa
 - Grade 3: kelenjar gondok terlihat dari jauh.
- **Terapi inisial PTU:** terapi PTU selama 12 minggu
- **Evaluasi klinis:** Gambaran perbaikan gejala dan tanda hipertiroidisme antara lain kurangnya perasaan gugup/cemas, keringat berlebihan, *heart rate*, tremor dan peningkatan berat badan.

3.6. Kriteria sampel

3.6.1. Kriteria inklusi

1. Semua penderita penyakit Graves baru dikenal, laki-laki dan perempuan.

2. Kadar T3 >3,1 nmol/L atau T4 > 181 nmol/L dan TSH < 0,27 IU/ml.
3. Semua penderita Graves yang menandatangani persetujuan tindakan medis.
4. Umur penderita \geq 15 tahun

3.6.2. Kriteria eksklusi

1. Secara klinis adanya penyakit lain/alergi yang menyertai.
2. Didiagnosis sedang menderita penyakit infeksi kronik atau akut.
3. Secara klinis didiagnosis sedang menderita penyakit jantung dekompensata.
4. Pernah mengkonsumsi obat anti tiroid sebelumnya.
5. Hamil
6. Penyakit hati berat/ gangguan fungsi hati.
7. Mengkonsumsi obat kontrasepsi hormonal.

3.7. Bahan dan Instrumen Penelitian

3.7.1. Bahan-bahan yang diperlukan untuk penelitian

1. Serum penderita penyakit Graves
2. Kapas alkohol 70%
3. Kit T3 produk Roche (Katalog 11731360 122).
4. Kit T4 produk Roche (Katalog 12017709 122).
5. Kit TSH produk Roche (Katalog 11731459 122).
6. Kit Human IL-4 produk Bender Med System (Katalog. BMS225/2CE).

3.7.2. Instrumen yang diperlukan untuk penelitian

1. S spuit *disposable* volume 3 cc
2. Torniquet
3. Sentifuge kecepatan 3000-5000 rpm.

4. Tabung reaksi volume 5 ml dan rak.
5. Mikrotube (sampel cup) volume 0,5- 1ml.
6. Lemari pendingin penyimpan sampel (freezer) suhu minus 20°C.
7. *Elisa Reader*
8. *Elisa Washer*.
9. *Rotator*.
10. *Immunoassay analyzer Cobas e 411*.
11. Mikropipet.

3.8. Prosedur dan Pengumpulan Data

3.8.1. Cara kerja, pengambilan sampel darah dan penyiapan serum

- Penderita dengan struma difusa dari pemeriksaan fisik dan disertai optalmopati/ dermopati tanpa disertai penyakit lain/ alergi secara klinis yang belum pernah mendapat terapi obat anti tiroid diambil sebagai sampel dan diminta persetujuannya.
- Dilakukan pemeriksaan serum dari darah pasien yang diambil dari darah vena cubiti sebanyak ± 3 cc. Darah dipindahkan kedalam tabung reaksi volume 5 ml secara hati-hati melalui dinding tabung dan dibiarkan pada suhu kamar selama 30-45 menit untuk memisahkan serum. Serum dipindahkan kedalam dua wadah sampel (sampel cup) masing-masing 250-400 μ L dan dikoding. Serum siap untuk dilakukan pemeriksaan T3, T4 dan TSH.

- Serum dengan kadar T3 atau T4 lebih dari normal dan TSH dibawah normal disimpan pada suhu minus 20° C hingga jumlah sampel cukup dan dilanjutkan dengan pemeriksaan IL-4.
- Untuk pemeriksaan penunjang dilakukan pemeriksaan EKG, USG tiroid, skintigrafi tiroid dan konsul mata untuk optalmopati.
- Setelah didiagnosis penyakit Graves, diberikan terapi obat anti tiroid (PTU 3x100mg) selama 12 minggu dan ditambahkan propranolol 2x10 mg yang diturunkan dosisnya setelah 4-8 minggu sesuai klinis pasien. Pasien dipastikan selalu meminum obatnya sesuai dosis. Pasien di follow up setiap bulan dan dinilai adanya perbaikan klinis. Pasien dengan efek samping yang timbul akibat pemberian PTU di eksklusi.
- Setelah 12 minggu terapi inisial PTU diharapkan tercapai kondisi eutiroid, kemudian dilakukan pemeriksaan ulang kadar T3,T4, TSH dan IL-4.
- Dinilai apakah setelah terapi inisial PTU, kondisi eutiroid pada penderita Graves diikuti dengan perbaikan imunologisnya melalui pemeriksaan IL-4.

3.8.2. Persiapan instrumen untuk pengukuran

Instrumen yang digunakan untuk melakukan pengukuran T3, T4, TSH dan IL-4 dalam keadaan sudah terkalibrasi.

3.8.3. Pemeriksaan T3, T4, TSH dan IL-4

Kadar T3, T4 dan TSH diukur menggunakan reagen kit T3, T4 dan TSH produk dari Roche. Pengukuran menggunakan metoda ECL dengan alat *immuchemiluminescence* merk Cobas e 411 dari Roche. Kadar IL-4 diukur menggunakan reagen kit *human IL-4* produk dari *Bender Med System*. Pengukuran menggunakan metoda Elisa dengan alat *elisa reader* merk *human*.

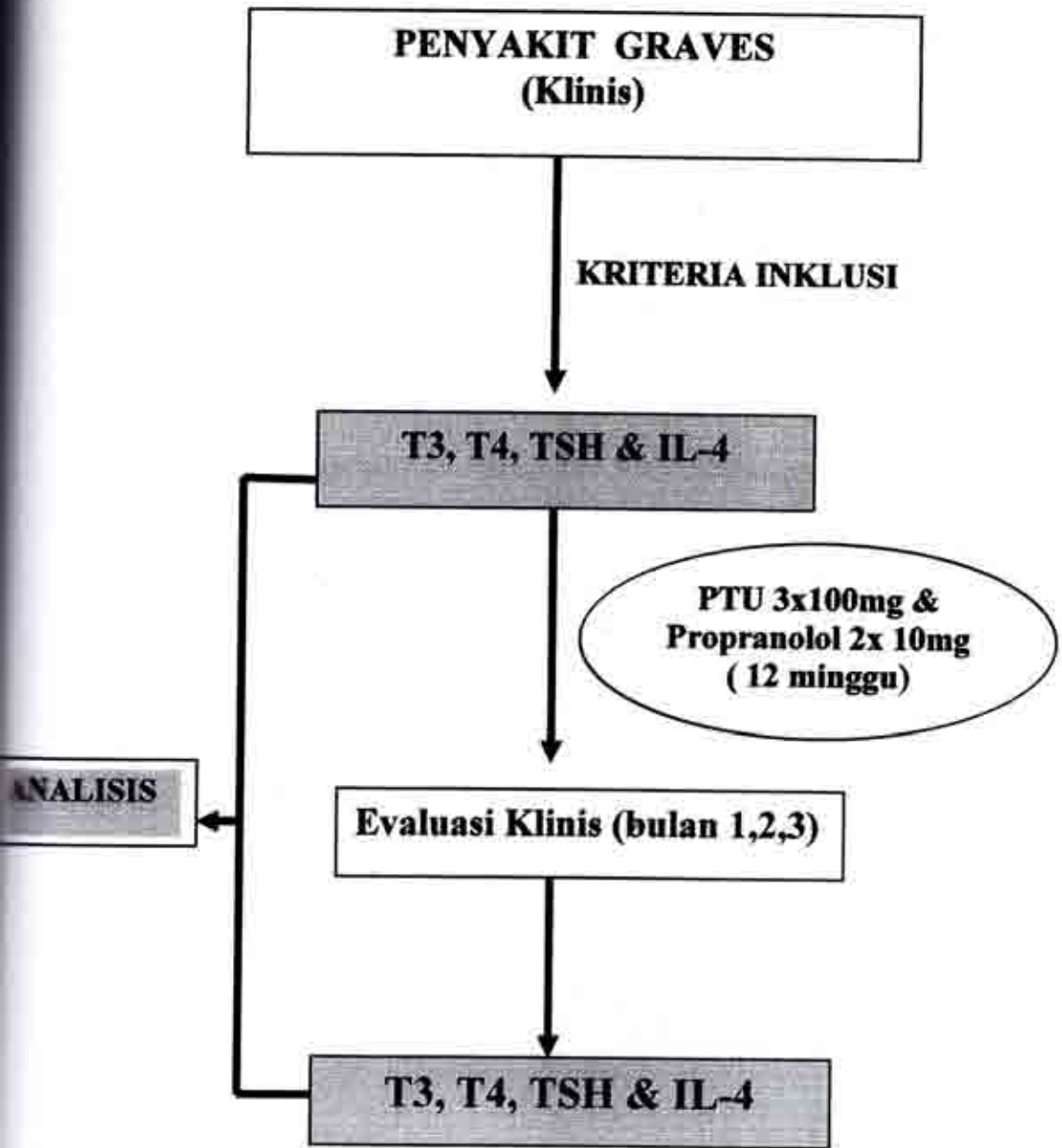
3.9. Analisis data

Analisis data adalah komparatif numerik berpasangan 2 kelompok dengan uji *t* berpasangan bila sebaran data normal dan uji Wilcoxon bila sebaran data tidak normal. Uji normalitas Shapiro Wilk digunakan untuk melihat distribusi data normal atau tidak. Uji korelasi Pearson digunakan setelah dilakukan transformasi data sebelumnya kemudian didapatkan hasil distribusi data normal. Bila data hasil transformasi berdistribusi tidak normal maka alternatif pilihan uji korelasi Spearman. Hasil uji statistik pengujian hipotesis dinyatakan bermakna bila didapat harga $p < 0,05$. Kekuatan korelasi (*r*) dengan panduan interpretasi sebagai berikut:⁽⁷⁹⁾


Nilai kekuatan korelasi (<i>r</i>)	Interpretasi
0,00-0,199	Sangat lemah
0,20-0,399	Lemah
0,40-0,599	Sedang
0,60-0,799	Kuat
0,80-1,000	Sangat kuat

Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan program komputer (SPSS

3.10. Kerangka Penelitian:



Gambar 3.1. Kerangka Penelitian

 Variabel yang diperiksa

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Subjek penelitian adalah penderita penyakit Graves baru dikenal sebanyak 25 orang (n=25) yang berobat jalan ke poliklinik dan rawat inap di bangsal penyakit dalam RS. Dr. M.Djamil Padang mulai bulan April sampai Desember 2010. Serum penderita penyakit Graves diukur kadar T3, T4, TSH dan IL-4 dengan metode ELISA. Hasil penelitian adalah sebagai berikut:

4.1. Karakteristik Penderita Penyakit Graves

Karakteristik penderita penyakit Graves dari hasil penelitian berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi sebagaimana disajikan pada tabel dibawah ini

Tabel 4.1. Gambaran karakteristik penderita penyakit Graves (n=25)

Karakteristik	n	%
Umur:		
-<30 tahun	8	32
-30-39 tahun	5	20
->40 tahun	12	48
Jenis kelamin :		
-Laki-laki	7	28
-Perempuan	18	72
Merokok :		
-Ya	5	20
-Tidak	20	80
Riwayat keluarga :		
-Ada	3	12
-Tidak ada	22	88
Gradasi struma pada penderita Graves:*		
-Grade I	3	12
-Grade II	14	56
-Grade III	8	32
Lama menderit gondok:		
- < 6 bulan	13	52
- 6-12 bulan	5	20
- > 12 bulan	7	28

Keterangan: * Kriteria WHO; Grade I: kelenjar tiroid tidak terlihat tapi teraba. Grade II: kelenjar tiroid terlihat pada posisi kepala biasa, Grade III: kelenjar tiroid terlihat dari jauh

Dari 25 orang penderita penyakit Graves didapatkan umur antara 16-85 tahun dan terbanyak pada kelompok umur > 40 tahun (48%) dan terendah pada kelompok umur 30-39 tahun (20%). Jenis kelamin didapatkan 72% perempuan dan 28% laki-laki. Riwayat merokok pada 20% penderita Graves dan riwayat keluarga penyakit gondok 12%. Berdasarkan gradasi struma didapatkan 56% grade II, 32% grade III dan 12% grade I. Lama menderita Graves sebagian besar < 6 bulan (52%).

4.2. Kadar T3, T4, TSH dan IL-4 penderita Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU (n=25)

Penelitian terhadap 25 penderita Graves baru dikenal didapatkan kadar T3, T4, TSH dan IL-4 awal sebelum dan setelah terapi PTU terlihat pada tabel 4.2.

Tabel 4.2. Kadar hormon dan IL-4 penderita Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU (n= 25)

Variabel (n=25)	Kategori		Δ	p
	Sebelum terapi PTU	Setelah terapi PTU 12 minggu		
	Mean \pm SD	Mean \pm SD		
T3 (nmol/L)	5,92 \pm 2,27	1,95 \pm 0,75	3,97	<0,05
T4 (nmol/L)	260,23 \pm 77,60	79,73 \pm 50,54	180,50	<0,05
TSH (IU/ml)	0,03 \pm 0,03	2,21 \pm 6,42	-2,18	>0,05
IL-4 (pg/ml)	21,72 \pm 16,92	13,29 \pm 4,73	8,43	<0,05

Berdasarkan tabel 4.2 terlihat bahwa semua sampel penelitian memiliki rerata kadar T3, T4 dan IL-4 awal sebelum terapi PTU di atas kadar normal dan kadar TSH awal dibawah normal, tetapi ada 1 orang dengan kadar T3 awal 2,07 dengan hanya kadar T4 nya yang lebih dari normal (187,9 nmol/L) dan TSH nya dibawah normal (0,029 IU/ml). Penurunan rerata kadar T3 setelah terapi inisial PTU bermakna

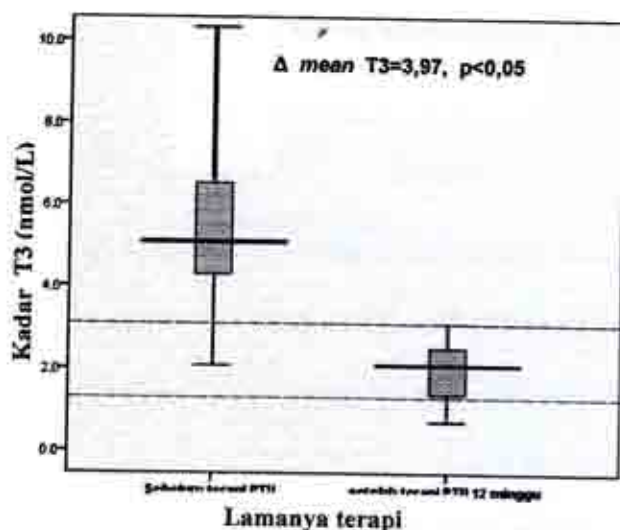
($p < 0,05$) dan mencapai kadar normal. Penurunan rerata kadar T4 setelah terapi inisial PTU bermakna ($p < 0,05$) dan mencapai kadar normal. Penurunan rerata kadar IL-4 setelah terapi inisial PTU bermakna ($p < 0,05$) tetapi belum ada yang mencapai kadar normal. Peningkatan rerata kadar TSH setelah terapi inisial PTU tidak bermakna ($p > 0,05$). Dari hasil penelitian didapatkan tidak semua kadar TSH setelah terapi inisial PTU mencapai normal. Kadar TSH akhir yang mencapai normal hanya 32%, diatas normal 12% dan dibawah normal 56%, seperti terlihat pada tabel 4.3.

Tabel 4.3. Kadar TSH sebelum dan setelah terapi inisial PTU (n=25)

Kadar TSH	Sebelum terapi PTU		Setelah terapi PTU 12 minggu	
	n	%	n	%
>normal	0	0	3	12
normal	0	0	8	32
<normal	25	100	14	56

4.2.1. Kadar T3 penderita Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU

Kadar T3 awal dan akhir setelah terapi inisial PTU terlihat pada gambar 4.1.

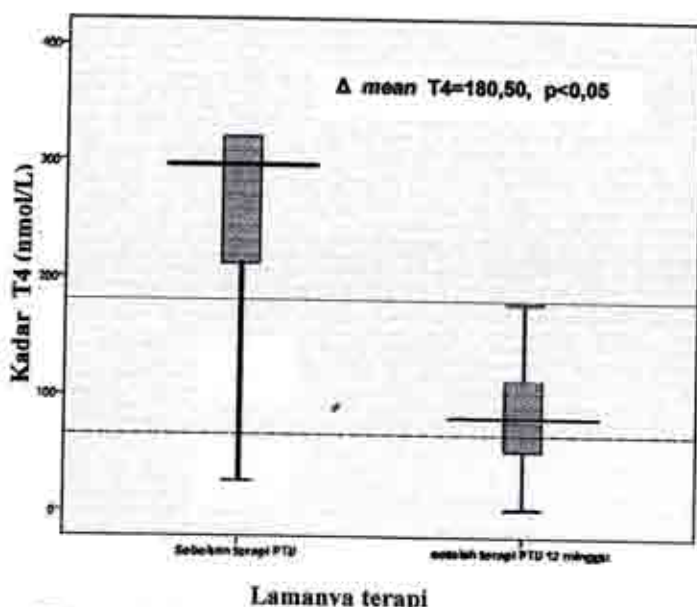


Gambar 4.1. Kadar T3 penderita penyakit Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU

Dari 25 penderita Graves kadar T3 sebelum terapi inisial PTU 2,07-10 nmol/L dengan rerata $5,92 \pm 2,27$ nmol/L dan T3 akhir setelah terapi inisial PTU 0,71 - 3,1 nmol/L dengan rerata $1,95 \pm 0,75$ nmol/L. Semua sampel mengalami penurunan kadar T3 setelah terapi inisial PTU, dengan selisih penurunan T3 3,97 nmol/L. Ditemukan kadar ekstrim T3 sebanyak 4 kasus dengan nilai 10 nmol/L. (Gambar 4.1)

4.2.2. Kadar T4 penderita Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU

Dari 25 penderita Graves yang diteliti kadar T4 awal dan akhir setelah terapi inisial PTU 12 minggu dapat terlihat pada gambar 4.2.



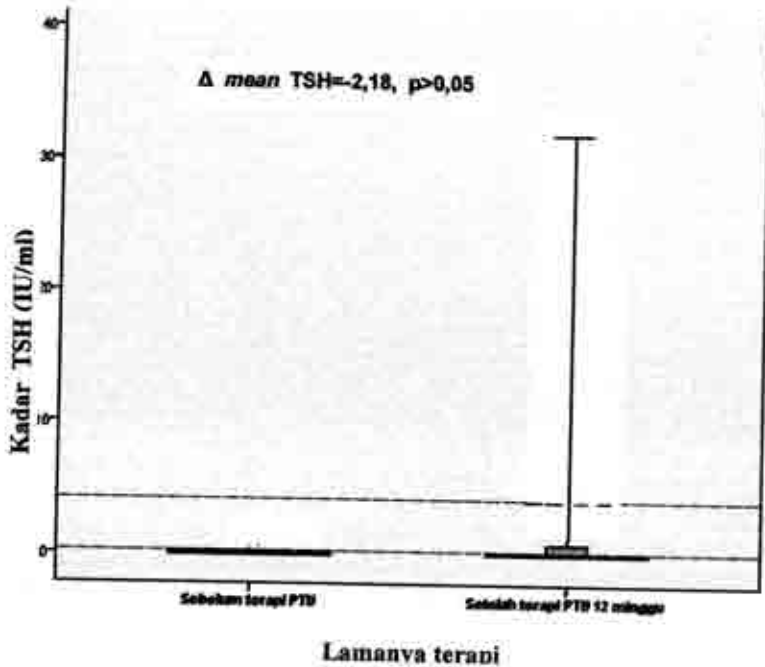
Gambar 4.2. Kadar T4 penderita Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU

Kadar T4 sebelum terapi inisial PTU 21,35 - 320,20 nmol/L dengan rerata $260,23 \pm 77,60$ nmol/L. Ditemukan kadar ekstrim T4 awal sebanyak 1 orang dengan nilai 21,35 nmol/L (kadar T4 < normal), dimana pada pasien ini dalam keadaan T3 toksikosis. Kadar T4 akhir setelah terapi inisial PTU 2,38-178,01 nmol/L dengan

rerata $79,73 \pm 50,54$ nmol/L. Semua penderita mengalami penurunan kadar T4 setelah terapi inisial PTU dengan selisih penurunan T4 180,50 nmol/L. (Gambar 4.2)

4.2.3. Kadar TSH penderita Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU

Kadar TSH awal dan akhir setelah terapi inisial PTU terlihat pada gambar 4.3.

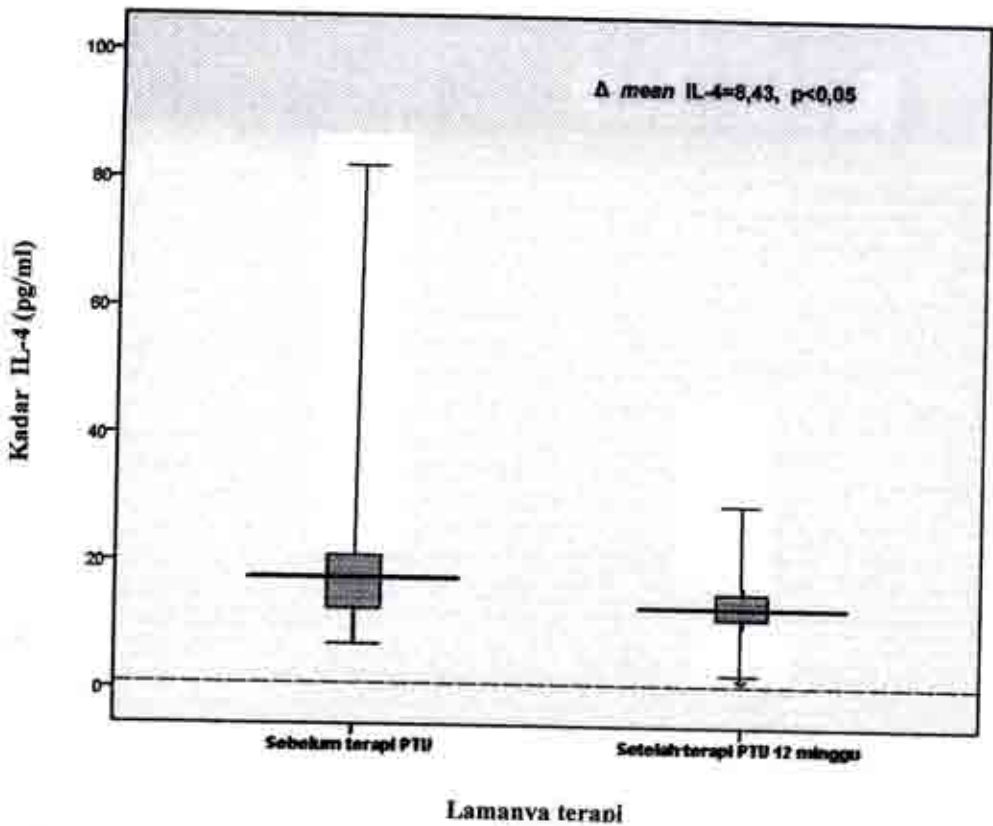


Gambar 4.3. Kadar TSH penderita penyakit Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU 12 minggu

Dari 25 penderita Graves, kadar TSH awal sebelum terapi PTU 0,01- 0,15 IU/ml, dengan rerata $0,03 \pm 0,03$ IU/ml. Kadar TSH akhir setelah terapi inisial PTU 0,01- 31,65 IU/ml dengan rerata $2,21 \pm 6,42$ IU/ml. Setelah terapi inisial PTU 12 minggu ditemukan kadar TSH yang mencapai normal hanya 32%, diatas normal 12% dan dibawah normal 56%. Kadar ekstrim TSH setelah terapi inisial PTU ditemukan 4 kasus dengan nilai tertinggi 31,65 IU/ml. Selisih peningkatan rerata TSH - 2,18 IU/ml. (Gambar 4.3)

4.2.4. Kadar IL-4 penderita Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU

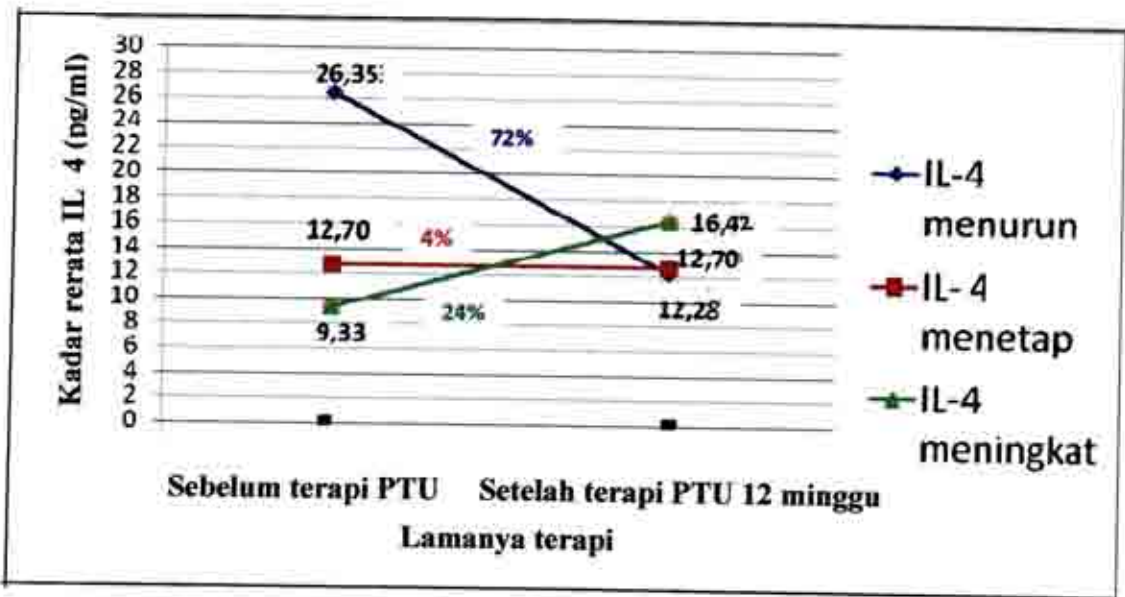
Kadar IL-4 awal dan akhir setelah terapi inisial PTU terlihat pada gambar 4.4.



Gambar 4.4. Kadar IL-4 penderita penyakit Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU

Dari 25 penderita Graves, kadar IL-4 sebelum terapi PTU 7 - 82 pg/ml dengan rerata $21,72 \pm 16,92$ pg/ml. Kadar IL-4 setelah terapi inisial PTU 2,4 - 27,8 pg/ml dengan rerata $13,29 \pm 4,73$ pg/ml. Perubahan kadar IL-4 semuanya masih berada diatas kadar normal. Selisih penurunan rerata kadar IL-4 setelah terapi inisial PTU 8,43 pg/ml. (Gambar 4.4)

Perubahan berdasarkan kadar awal IL-4 pada 25 penderita penyakit Graves terlihat pada gambar 4.5.



Gambar 4.5. Perubahan berdasarkan kadar awal IL-4 pada 25 penderita penyakit Graves

Setelah terapi inisial PTU didapatkan 18 orang (72%) IL-4 menurun dengan rerata kadar IL-4 awal $26,35 \pm 1,79$ pg/ml dan IL-4 akhir $12,28 \pm 4,16$ pg/ml, 1 orang (4%) IL-4 menetap dengan kadar IL-4 12,7 pg/ml dan 6 orang (24%) IL-4 meningkat dengan rerata kadar IL-4 awal $9,33 \pm 2,96$ pg/ml dan IL-4 akhir $16,42 \pm 5,76$ pg/ml. Pada kelompok IL-4 meningkat (24%) ditemukan 66,67% penderitanya dengan ukuran struma yang lebih besar (grade 3).

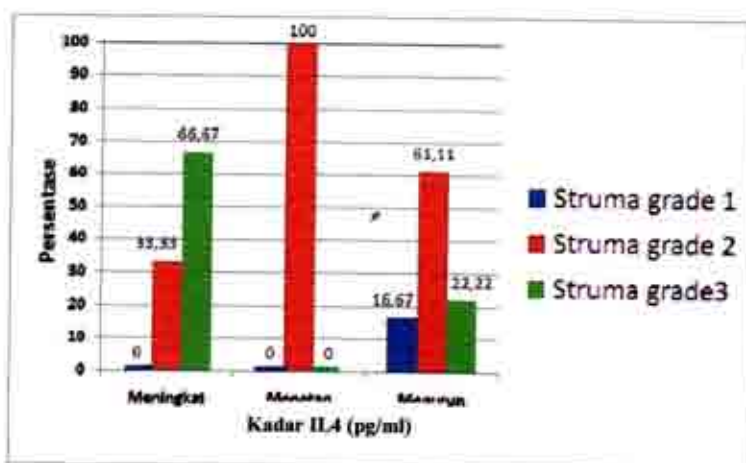
Perubahan kadar IL-4 berdasarkan jenis kelamin setelah terapi inisial PTU terlihat pada tabel 4.4.

Tabel 4.4. Perubahan kadar IL-4 berdasarkan jenis kelamin setelah terapi inisial PTU pada 25 penderita penyakit Graves

Kelompok IL-4	Laki-laki	Perempuan	Total
IL-4 meningkat	2	4	6
IL-4 menetap	0	1	1
IL-4 menurun	5	13	18
Total	7	18	25

Dari tabel 4.4, terlihat tidak ada perbedaan efektivitas PTU dosis inisial pada 25 penderita Graves berdasarkan jenis kelamin dimana dominan adalah perempuan.

Efektivitas pemberian PTU secara inisial terhadap penurunan kadar IL-4 berdasarkan ukuran struma terlihat pada gambar 4.6.

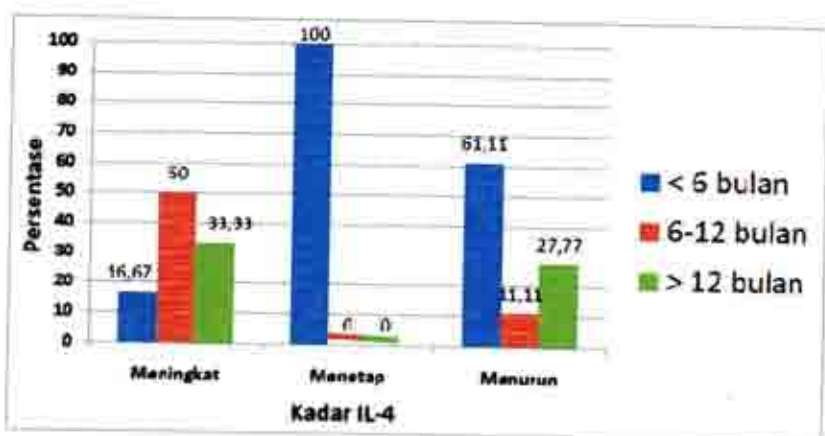


Gambar 4.6. Efektivitas pemberian PTU secara inisial terhadap penurunan kadar IL-4 berdasarkan ukuran struma

Berdasarkan gambar 4.6 terlihat pada 25 penderita Graves didapatkan terbanyak ukuran struma adalah grade 2 (56%), diikuti grade 3 (32%) dan grade 1 (12%). Efektivitas terapi inisial PTU pada kelompok IL-4 menurun adalah sangat

efektif dengan persentase grade 3 hanya 22,22%, sementara kelompok IL-4 meningkat merupakan kelompok yang paling kurang efektif dengan terbanyak grade 3 (66,67%). Efektivitas PTU dalam hal penurunan kadar IL-4 lebih baik dengan ukuran struma yang lebih kecil.

Efektivitas pemberian PTU dengan dosis inisial berdasarkan lamanya keluhan Graves dapat kita lihat dari gambar 4.7.



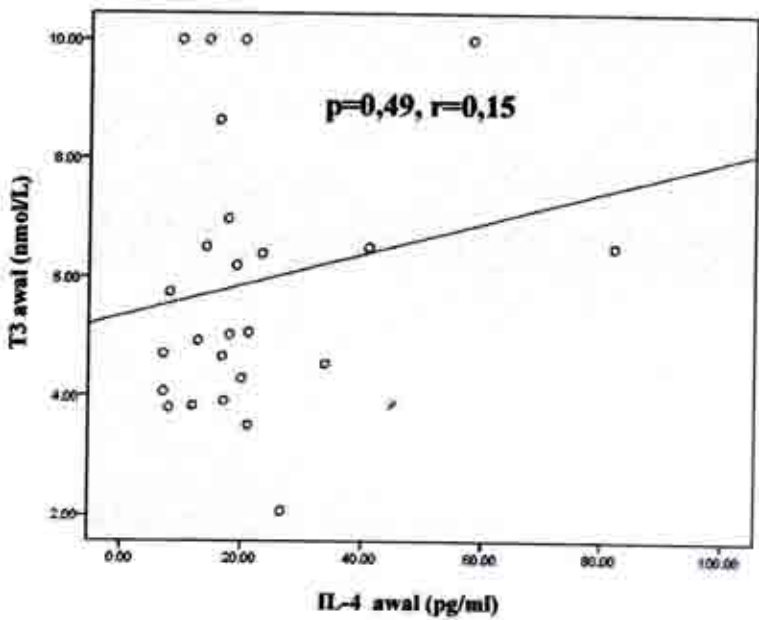
Gambar 4.7. Efektivitas pemberian PTU secara inisial berdasarkan lamanya keluhan Graves

Berdasarkan gambar 4.7 terlihat lamanya menderita penyakit Graves pada 25 penderita terbanyak dengan onset <6 bulan (52%), diikuti >12 bulan (28%) dan 6-12 bulan (20%). Efektivitas terapi inisial PTU pada kelompok IL-4 menurun adalah sangat efektif, dengan persentase terbanyak onset Gravesnya <6 bulan (61,11%), sementara kelompok IL-4 meningkat merupakan kelompok yang paling kurang efektif, dimana onset Gravesnya <6 bulan hanya 16,67% dan terbanyak onsetsnya 6-12 bulan (50%), diikuti >12 bulan (33,33%). Efektivitas terapi inisial PTU dalam hal

penurunan kadar IL-4 lebih baik jika onset penyakit Gravesnya lebih cepat diketahui, bila onset > 6 bulan terapi inisial PTU kurang efektif.

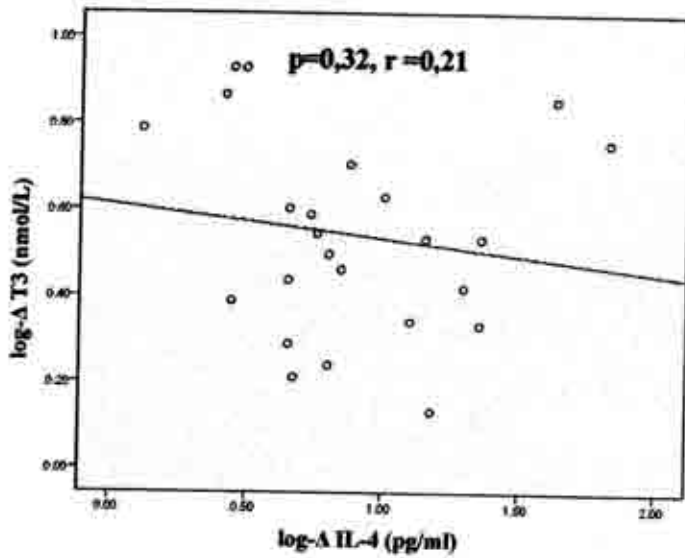
4.3. Korelasi kadar T3, T4, TSH awal penderita penyakit Graves dengan IL-4 awal disertai korelasi penurunan kadar T3, T4 dan peningkatan TSH terhadap penurunan IL-4.

Korelasi kadar T3, T4, TSH awal penderita Graves dengan IL-4 awal serta korelasi penurunan kadar T3, T4 dan peningkatan TSH terhadap penurunan IL-4 terlihat pada gambar-gambar dibawah ini.



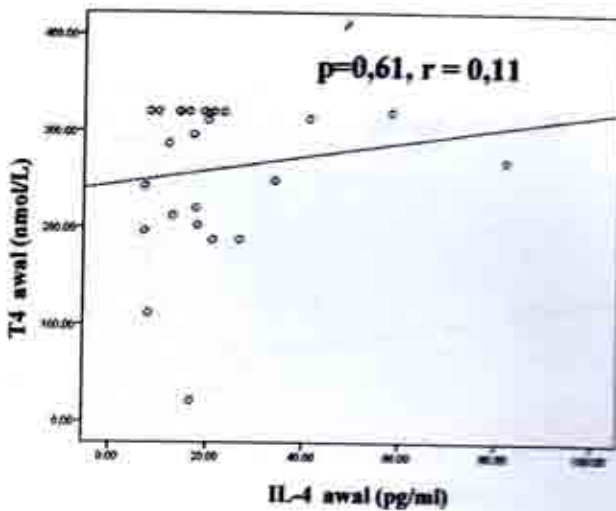
Gambar 4.8. Korelasi kadar T3 awal dengan IL-4 awal serum pada penderita penyakit Graves

Korelasi kadar T3 awal terhadap IL-4 awal penderita Graves didapatkan tidak bermakna ($p > 0,05$), tetapi IL-4 berkorelasi positif dengan kadar T3 dan kekuatan korelasi sangat lemah ($r=0,15$). (Gambar 4.8)



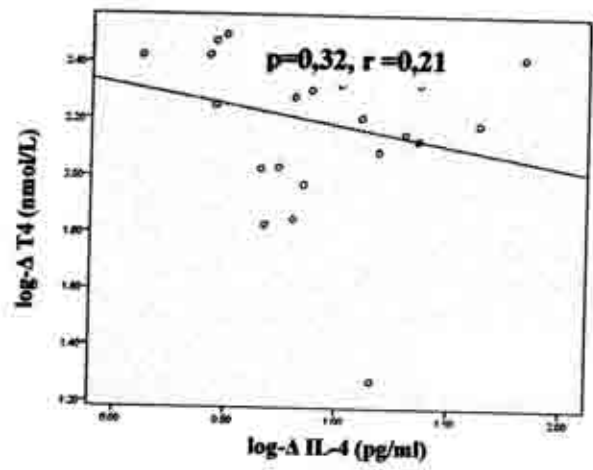
Gambar 4.9. Korelasi penurunan kadar T3 dengan penurunan kadar IL-4 serum setelah terapi inisial PTU pada penderita Graves

Korelasi penurunan kadar T3 terhadap penurunan kadar IL-4 didapatkan tidak bermakna ($p > 0,05$) dan kekuatan korelasi lemah ($r=0,21$). (Gambar 4.9)



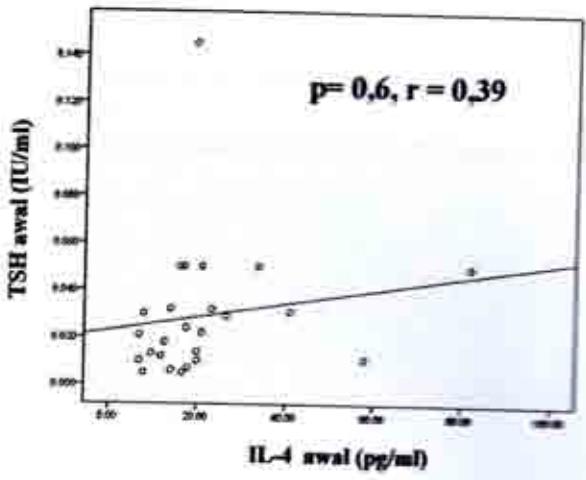
Gambar 4.10. Korelasi kadar T4 awal dengan IL-4 awal serum pada penderita penyakit Graves

Korelasi kadar T4 awal terhadap IL-4 awal didapatkan tidak bermakna ($p > 0,05$), tetapi IL-4 berkorelasi positif dengan kadar T4 dan kekuatan korelasi sangat lemah ($r=0,11$). (Gambar 4.10)



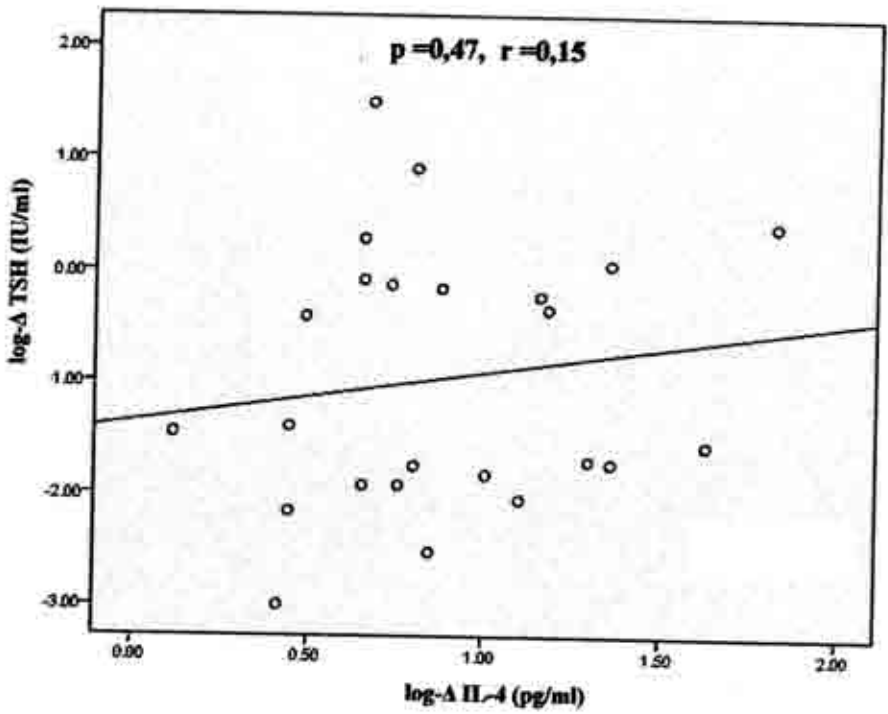
Gambar 4.11. Korelasi penurunan kadar T4 dengan penurunan IL-4 serum setelah terapi inisial PTU pada penderita penyakit Graves

Korelasi penurunan kadar T4 terhadap penurunan kadar IL-4 didapatkan tidak bermakna ($p > 0,05$) dan kekuatan korelasi lemah ($r=0,21$). (Gambar 4.11)



Gambar 4.12. Korelasi kadar TSH awal dengan IL-4 awal serum pada penderita penyakit Graves

Korelasi kadar TSH awal terhadap IL-4 awal didapatkan tidak bermakna ($p > 0,05$) dan kekuatan korelasi lemah ($r=0,39$). (Gambar 4.12)



Gambar 4.13. Korelasi peningkatan kadar TSH dengan penurunan kadar IL-4 serum setelah terapi inisial PTU pada penderita Graves

Korelasi peningkatan kadar TSH terhadap penurunan kadar IL-4 didapatkan tidak bermakna ($p > 0,05$) dan kekuatan korelasi sangat lemah ($r=0,15$). (Gambar 4.13)

BAB V

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran propiltiourasil sebagai terapi inisial selama 12 minggu terhadap perubahan kadar T3, T4, TSH dan IL-4 pada penyakit Graves baru dikenal yang belum pernah mendapat pengobatan. Pasien berasal dari instalasi rawat jalan dan rawat inap di Bagian Penyakit Dalam RS Dr. M. Djamil Padang dari bulan April sampai Desember 2010 sebanyak 25 orang.

5.1. Karakteristik Penderita Penyakit Graves

5.1.1. Umur

Umur 25 penderita penyakit Graves didapatkan 16- 85 tahun, tertinggi pada kelompok umur > 40 tahun (48%) dan terendah kelompok umur 30-39 tahun (20%). Fisher (2002) menemukan penyakit Graves 80% pada umur <40 tahun, sedangkan Komiya I (2001) dari 107 pasien Graves didapatkan umur berkisar 17- 67 tahun.^(83, 81)

Chistyakov DA dkk (2000) dalam studi terhadap 78 pasien penyakit Graves rerata umur $39,3 \pm 11,6$ tahun. Hartono A (2010) dari 30 pasien Graves terbanyak pada kelompok umur 30-39 tahun dengan rerata umur $37,80 \pm 10,12$ tahun. Ashiran (2002) pada penelitiannya di RS Dr. M. Djamil Padang mendapatkan umur 15-56 tahun pada perempuan dan 25-55 tahun pada laki-laki, dengan frekuensi tertinggi perempuan pada kelompok umur 25-29 tahun dan laki-laki pada kelompok umur 35-39 tahun.^(81, 82, 83)

Berdasarkan penelitian pada 28 penderita Graves oleh Al-Humaidi MA (2000) didapatkan rerata umur $28 \pm 2,5$ tahun. Ling Chen dkk (2008) membandingkan

terapi sulf yang berisi metimazol/hidrokortison dengan metimazol oral pada 154 pasien Graves pada orang Cina Han, didapatkan rerata umur $39 \pm 11,8$ tahun. ^(39,84)

Penelitian Sahin M, dkk (2005) di Turki pada 77 pasien Graves didapatkan rerata umur $42,34 \pm 14,9$ tahun untuk genotip AA, $41,15 \pm 12,4$ tahun untuk genotip AG dan $44,6 \pm 13,05$ tahun untuk genotip GG. ⁽⁴¹⁾

Dari penelitian diatas menunjukkan hasil yang hampir sama. Adanya perbedaan yang ada dikarenakan penetapan rentang kelompok umur yang berbeda.

5.1.2. Jenis kelamin

Hasil penelitian pada 25 penderita Graves didapatkan perempuan lebih banyak dari laki-laki yaitu 72% banding 28%.

Penelitian Al-Humaidi MA (2000) pada 28 pasien Graves di Arab Saudi didapatkan 22 orang perempuan dan 6 orang laki-laki, sementara Hartono A (2010) dari 30 pasien Graves di RS Dr. M. Djamil Padang didapatkan 90% perempuan dan 10% laki-laki. Asbiran dkk (2002) mendapat hasil yang sama dari 76 penderita hipertiroid di RS Dr. M. Djamil, perempuan lebih sering dibanding laki-laki (84,2% banding 15,8%). Penelitian Lee dkk (2002) rasio laki-laki dan perempuan 1: 5-10. Fisher (2002) menemukan perempuan 10 kali lebih sering dibanding laki-laki sementara Chistyakov DA dkk (2000) rasio laki-laki/perempuan 14/64. Adanya pengaruh hormon estrogen pada wanita menyebabkan risiko terjadinya tirotoksikosis Graves pada perempuan menjadi lebih besar dibanding laki-laki. ^(39, 80, 83,84,85,86,87)

Ling Chen dkk (2008) mendapatkan 133 orang perempuan dan 21 orang laki-laki, sementara Komiya I (2000) pada 107 pasien Graves yang diobati dengan metimazol selama 18 bulan didapatkan 17 laki-laki dan 90 perempuan. ^(23, 84)

5.1.3. Riwayat merokok

Riwayat merokok didapatkan 20% dari 25 penderita Graves. Menurut literatur merokok merupakan faktor risiko terhadap penyakit Graves dengan RR 2,62 dan lebih nyata lagi pada OG (RR 7,7). Merokok memacu keadaan-keadaan hipoksia dan kandungan nikotin dalam rokok dapat memacu peningkatan ekspresi HLA-DR yang keduanya dapat memacu dan meningkatkan reaksi inflamasi. Penelitian ini tidak memperlihatkan pengaruh rokok karena jumlah sampel penelitian yang sedikit. ⁽²¹⁾

5.1.4. Riwayat keluarga penyakit Graves

Riwayat keluarga menderita penyakit gondok 12% dari 25 penderita Graves. Kerentanan genetik merupakan faktor predisposisi utama terhadap penyakit tiroid autoimun. Sistem genetik yang mempunyai hubungan dengan penyakit tiroid autoimun: seperti gen CTLA-4, HLA, AIRE dan Tg. Pada penelitian ini tidak terlihat pengaruh riwayat keluarga karena jumlah sampel penelitian yang sedikit. ⁽²¹⁾

5.1.5. Gradasi struma

Derajat struma penderita Graves terbanyak *grade* II (56%) diikuti *grade* III (32%) dan *grade* I (12%). Hasil ini sesuai dengan penelitian Ling Chen dkk (2008) yang membandingkan terapi dengan salf berisi metimazol/hidrokortison dengan metimazol oral pada 154 pasien Graves, didapatkan ukuran struma terbanyak adalah *grade* II (41%) diikuti oleh *grade* I, tanpa struma dan *grade* III. ⁽⁸⁴⁾

5.1.6. Lamanya menderita Graves

Berdasarkan lamanya menderita Graves diperoleh sebagian besar penderita Graves yang diteliti mengetahui penyakit gondoknya dalam waktu < 6 bulan (52%).

5.2. Hasil pengamatan kadar T3, T4, TSH dan IL-4 penderita Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU

5.2.1. Kadar T3 penderita Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU

Dari hasil penelitian didapatkan kadar T3 awal sebelum terapi inisial PTU 3,5- 10 nmol/L dengan rerata $5,92 \pm 2,27$ nmol/L. Ditemukan 4 kasus dengan kadar ekstrim T3 awal dengan nilai 10 nmol/L. Semua penderita Graves kadar T3 awal sebelum terapi PTU diatas kadar normal.

Kadar T3 akhir setelah terapi inisial PTU berkisar 0,71-3,1 nmol/L dengan rerata $1,95 \pm 0,75$ nmol/L. Semua sampel mengalami penurunan kadar T3 setelah terapi inisial PTU dan mencapai kadar normal, dengan selisih penurunan T3 3,97 nmol/L yang secara statistik bermakna ($p < 0,05$).

5.2.2. Kadar T4 penderita Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU

Kadar T4 awal sebelum terapi inisial PTU sekitar 111,8 - 320,2 nmol/L dengan rerata $260,23 \pm 77,60$ nmol/L. Satu kasus dengan kadar ekstrim T4 awal dengan nilai 21,35 nmol/L, dimana pada pasien ini dalam keadaan T3 toksikosis (kadar T3>normal, T4 normal dan TSH< normal). Semua penderita Graves kecuali 1 orang dengan T3 toksikosis kadar T4 awal sebelum terapi diatas kadar normal.

Menurut Komiya I (2001) 60 dari 107 pasien Graves yang diobati dengan metimazol selama 18 bulan dan telah mengalami eutiroid setelah terapi, didapatkan kadar T4 sebelum terapi 324 ± 86 nmol/L pada kelompok dengan peningkatan IgE dan 282 ± 63 nmol/L pada kelompok IgE normal. Yamada T dkk (2006) 61 dari 232 pasien Graves setelah terapi metimazol selama 2 tahun didapatkan kadar T4 sebelum terapi $23,8 \pm 5,7$ $\mu\text{g/dl}$.^(18,23)

Dari 25 penderita Graves didapatkan kadar T4 setelah terapi inisial PTU 2,38-178,01 nmol/L dengan rerata $79,73 \pm 50,54$ nmol/L. Semua sampel mengalami penurunan kadar T4 dan mencapai kadar normal, dengan selisih penurunan T4 180,50 nmol/L yang secara statistik bermakna ($p < 0,05$). Menurut Komiya I (2001) 60 dari 107 pasien Graves yang diobati dengan metimazol selama 18 bulan didapatkan kadar T4 setelah terapi 109 ± 22 nmol/L pada kelompok dengan peningkatan IgE dan 106 ± 21 nmol/L pada kelompok IgE normal. Sementara Yamada T dkk (2006) setelah terapi metimazol selama 2 tahun pada 232 pasien Graves didapatkan kadar T4 setelah terapi $8,0 \pm 1,2$ $\mu\text{g/dl}$. ^(18,23)

5.2.3. Kadar TSH penderita Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU

Dari 25 orang penderita Graves diperoleh kadar TSH sebelum terapi PTU 0,01- 0,15 IU/ml dengan rerata $0,03 \pm 0,03$ IU/ml. Kadar TSH awal penderita Graves berada dibawah kadar normal. Penelitian Al-Humaidi MA (2000) mengenai profil sitokin serum pada 28 penderita Graves dengan rerata kadar TSH $< 0,01$ mIU/L. ⁽³⁹⁾

Menurut Komiya I (2001) 60 pasien Graves yang diobati dengan metimazol selama 18 bulan didapatkan kadar TSH sebelum terapi $0,02 \pm 0$ mU/L pada kelompok IgE meningkat dan $0,02 \pm 0$ mU/L pada kelompok IgE normal. Yamada T dkk (2006) 61 pasien Graves setelah terapi metimazol 2 tahun didapatkan kadar TSH sebelum terapi $< 0,02$ $\mu\text{IU/ml}$. ^(18,23)

Dari 25 penderita Graves diperoleh kadar TSH setelah terapi inisial PTU 0,01- 31,65 IU/ml dengan rerata $2,21 \pm 6,42$ IU/ml. Ditemukan 4 kasus dengan kadar ekstrim TSH setelah terapi inisial PTU dengan kadar TSH tertinggi 31,65 IU/ml. Selisih peningkatan kadar TSH -2,18 IU/ml, secara statistik tidak bermakna ($p > 0,05$).

Rerata kadar TSH akhir yang mencapai normal 32%, diatas normal 12% dan dibawah normal 56%. Terdapat 5 dari 18 penderita (27,77%) yang mengalami peningkatan kadar TSH dibanding awal tapi masih berada dibawah kadar normal.

Menurut Komiya I (2001) 60 dari 107 pasien Graves didapatkan kadar TSH setelah terapi $2,18 \pm 1,61$ mU/L pada kelompok IgE meningkat dan $2,35 \pm 2,33$ mU/L pada kelompok IgE normal. Yamada T dkk (2006), 61 pasien Graves dengan terapi metimazol 2 tahun didapatkan kadar TSH setelah terapi $1,06 \pm 0,91$ μ IU/ml. ^(18, 23)

5.2.4. Kadar IL-4 penderita Graves sebelum dan setelah terapi inisial PTU

Kadar IL-4 sebelum terapi inisial PTU pada 25 penderita Graves didapatkan 7-82 pg/ml dengan rerata $21,72 \pm 16,92$ pg/ml dan berada diatas kadar normal. Menurut Abbas (2001) IL-4 kebanyakan dihasilkan oleh sel Th-2 yang berhubungan dengan pembentukan antibodi. Hasil penelitian ini mendukung hipotesis bahwa pada penyakit Graves terjadi peningkatan kadar IL-4. Hasil yang sama juga dinyatakan oleh Hartono A (2010) yang mendapatkan rerata kadar IL-4 awal pada 30 penderita Graves $17,56 \pm 4,74$ pg/ml dan 12 kontrol normal $3,20 \pm 0,92$ pg/ml. ^(29, 82)

Al Humaidi MA (2000) meneliti pola sitokin serum Th1/Th2 pada penyakit Graves, didapatkan kadar INF- γ , IL-10 dan IL-4 meningkat secara bermakna pada penderita Graves dibanding kontrol normal. Rerata kadar IL-4 penderita Graves $132,4 \pm 44,52$ pg/ml, lebih tinggi dari kontrol ($26,44 \pm 11,43$ pg/ml). ⁽³⁹⁾

Menurut Chul-Woo P dkk (2003) perbedaan distribusi beberapa polimorfisme sitokin (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 dan INF- γ) antara populasi Korea dengan yang lain yang dihubungkan dengan sejumlah penyakit imun, komplikasi transplantasi, yang secara langsung dan tidak langsung mempengaruhi kadar ekspresi dan

produksi. Polimorfisme yang diuji pada studi ini hampir sama dengan yang diobservasi pada populasi Asia. Alel IL-1B +3954*T, IL-2-330*G dan IL-4-590*T lebih tinggi secara bermakna dan alel IL-1RN*A2, IL-10-1082*G dan INF- γ *2 lebih rendah pada populasi Korea dibanding yang lain.⁽⁸⁸⁾

Penelitian Yamada T dkk (2006) pada 232 pasien Graves, membandingkan kadar IL-4 dan IgE pada pasien yang diobati metimazol selama 2 tahun dan tidak diobati serta mempelajari hubungan antara IL-4, IgE dan IgG (TBII, TSAb), didapatkan hasil IL-4 terdeteksi pada semua sampel yang meningkat secara bermakna pada kelompok dengan kadar IgE tinggi dibanding tanpa peningkatan Ig E. Kelompok pasien Graves dengan peningkatan IgE kadar IL-4 awal adalah $11,3 \pm 1,1$ pg/ml, dalam terapi $52,0 \pm 171,3$ pada kelompok IgE normal IL-4 awal adalah $9,8 \pm 1,2$ pg/ml, dalam terapi $11,0 \pm 11,9$. Kadar T4 dan titrasi TSAb sebelum pengobatan juga bermakna lebih tinggi pada kelompok dengan peningkatan IgE. Batas terdeteksi kadar IL-4 pada studi sebelumnya dinyatakan 15 pg/ml, tetapi pada studi terbaru 2,0 pg/ml dan IL-4 dianggap meningkat bila kadarnya $> 6,0$ pg/ml.⁽¹⁸⁾

Hasil penelitian pada 25 penderita Graves didapatkan kadar IL-4 setelah terapi inisial PTU 12 minggu 2,4 – 27,8 pg/ml dengan rerata $13,29 \pm 4,73$ pg/ml. Rerata selisih penurunan kadar IL-4 setelah terapi 8,44 pg/ml, secara statistik bermakna ($p < 0,05$) namun belum mencapai kadar normal meskipun pada saat yang sama kadar T3, T4 sudah mencapai normal. Terlihat dengan terapi inisial PTU selama 12 minggu belum memberikan respon imunologis yang sama dengan respon hormonal dalam mencapai kadar normal.

Setelah terapi inisial PTU didapatkan 72% IL-4 menurun dengan rerata kadar IL-4 awal $26,35 \pm 1,79$ pg/ml dan IL-4 akhir $12,28 \pm 4,16$ pg/ml, 4% IL-4 menetap dengan kadar IL-4 12,7 pg/ml dan 24% IL-4 meningkat dengan rerata kadar IL-4 awal $9,33 \pm 2,96$ pg/ml dan IL-4 akhir $16,42 \pm 5,76$ pg/ml, ternyata kelompok IL-4 meningkat (24%) ditemukan ukuran struma penderita lebih besar (grade 3=66,67%). Menurut literatur terdapat peranan respon individual terhadap penyakit autoimun, hal ini yang menyebabkan IL-4 setelah terapi inisial PTU dapat meningkat pada sebagian individu.

Kelompok IL-4 menurun merupakan kelompok paling efektif dengan terapi inisial PTU, dengan persentase terbanyak onset Gravesnya <6 bulan (61,11%). Efektivitas PTU dalam penurunan kadar IL-4 lebih baik dengan ukuran struma yang lebih kecil dan onset penyakit Gravesnya lebih cepat diketahui.

Mekanisme remisi dari gangguan autoimun pada pasien Graves dipertimbangkan akibat langsung efek immunosupresif dari obat tionamid. Banyak studi klinis menunjukkan bahwa remisi selama terapi dengan obat anti tiroid tidak tergantung pada dosis obat dan tipenya (metimazol, PTU dan *perchlorat*).⁽⁸⁹⁾

Yamada T dkk (2006), dari 232 pasien Graves yang diobati metimazol selama 2 tahun didapatkan insiden peningkatan IgE sebelum terapi 35,3%, lebih tinggi dibanding tiroiditis Hashimoto (17,5%) dan *simple goiter* (7,0%). Interleukin-4 memegang peranan penting pada peningkatan IgE, TBII dan TSAb pada pasien Graves, serta IL-4 dan IgE terlibat dalam perkembangan, progresivitas dan pemeliharaan penyakit Graves. Interleukin-4 menstimulasi sintesis IgE, IgM dan IgG (TBII dan TSAb). Penurunan TBII dan TSAb dalam respon terhadap obat anti tiroid

kurang pada pasien dengan peningkatan IgE dan remisi yang lama lebih sering pada pasien dengan kadar IgE normal. IgE berhubungan dengan peningkatan kadar TBII dan TSAb. IL-4 meningkat pada peningkatan IgE. Pengobatan metimazol selama 2 tahun dapat menurunkan kadar TBII, TSAb dan T4 pasien hipertiroid. ⁽¹⁸⁾

Menurut Komiya I dkk (2001) dari 107 pasien Graves yang diobati metimazol, 38,3% kadar IgE serum > 170 IU/ml. Remisi ditemukan 20 dari 41 pasien dengan peningkatan IgE setelah 18 bulan terapi metimazol, serta 53 dari 66 pasien dengan kadar IgE normal. Kebanyakan pasien dengan peningkatan IgE disertai dengan penyakit-penyakit alergi dan mempunyai riwayat keluarga dengan penyakit alergi. Mutasi fungsi pada IL-4R α dilaporkan berhubungan dengan atopi/ pasien asma dengan peningkatan kadar IgE. ⁽²³⁾

Menurut Feliciano DV (1992) terapi medis jangka lama dengan PTU/ metimazol menghasilkan 25-50% remisi setelah 1-2 tahun terapi. ⁽³⁶⁾

Pada keadaan tidak terdapat perbaikan atau timbul kekambuhan dan OG yang berat mungkin bisa dipikirkan pemakaian terapi immunosupresif atau immunomodulator.

5.3. Korelasi kadar T3, T4, TSH awal penderita penyakit Graves dengan IL-4 awal sebelum terapi disertai korelasi penurunan kadar T3, T4 dan peningkatan TSH terhadap penurunan IL-4 setelah terapi inisial PTU.

Korelasi kadar T3 penderita Graves terhadap IL-4 sebelum terapi PTU didapatkan tidak bermakna ($p=0,49$), tetapi IL-4 berkorelasi positif dengan kadar T3 dan kekuatan korelasi sangat lemah ($r=0,15$). Korelasi penurunan kadar T3 penderita Graves dengan penurunan IL-4 didapatkan tidak bermakna ($p = 0,32$) dan kekuatan korelasi lemah ($r=0,21$). Hasil ini sesuai dengan penelitian Adi H (2010), dimana

tidak ada korelasi yang bermakna antara kadar T3 dengan IL-4 penderita Graves ($p > 0,05$) tetapi IL-4 berkorelasi positif dengan kadar T3 ($r = 0,146$). Al humaidi (2000) juga mendapatkan hasil penelitian yang sama dimana tidak ada korelasi yang bermakna antara kadar IL-4 dengan T3, T4 pada penderita Graves. Hasil penelitiannya menyatakan bahwa T4 dan T3 tidak berkorelasi dengan IL-4, IL-6, IL-10 dan TNF- α tetapi T4 bebas berkorelasi dengan *soluble receptors* (sIL-2R) dengan arah korelasi positif ($p = 0,001$; $r = 0,81$).^(39,82)

Komorowski J dkk (1998) juga menguji sitokin yang dapat dipakai sebagai marker untuk efek biologis hormon tiroid pada penyakit Graves terhadap 8 orang perempuan penyakit Graves dan 9 kontrol normal, didapatkan hanya kadar sIL-2R pada pasien Graves cenderung meningkat dibanding kontrol, korelasi positif kuat dinyatakan antara FT3 dan FT4 dan sIL-2R. Mereka menunjukkan bahwa sIL-2R adalah marker sitokin terbaik yang menunjukkan korelasi yang baik dengan status endokrin pasien Graves. Kadar sIL-2R darah berkorelasi positif dengan aktivasi sel T. Pada penyakit-penyakit autoimun seperti *systemic lupus erytaematosus* (SLE), *rheumatoid arthritis*, sama dengan penyakit Graves dimana kadar sIL-2R serum juga berkorelasi positif dengan aktivitas penyakit.^(83,90)

Korelasi kadar T4 penderita Graves terhadap IL-4 sebelum terapi PTU didapatkan tidak bermakna ($p = 0,61$), tetapi IL-4 berkorelasi positif dengan kadar T4 dan kekuatan korelasi sangat lemah ($r = 0,11$). Korelasi penurunan kadar T4 terhadap penurunan IL-4 tidak bermakna ($p = 0,32$) dan kekuatan korelasi lemah ($r = 0,21$). Hasil ini sesuai dengan penelitian Adi H (2010), dimana tidak ada korelasi yang

bermakna antara kadar T4 dengan IL-4 penderita Graves ($p > 0,05$), tetapi IL-4 berkorelasi positif dengan kadar T4 ($r = 0,085$).⁽⁸²⁾

Tidak ada korelasi peningkatan kadar T4 dengan IL-4 juga didapatkan Nagayama dkk (2003) pada penelitiannya dengan tikus yang diinjeksi intramuskular dengan adenovirus yang mengekspresikan IL-4 (AdRGDCMVIL-4). Kadar T4 dan IL-4 sama-sama meningkat tinggi pada kelompok yang diinjeksi AdRGDCMVIL-4 dibanding kelompok yang tidak diinjeksi tetapi kenaikan T4 dan IL-4 tidak menunjukkan korelasi yang bermakna. Injeksi adenovirus yang mengekspresikan IL-4 dapat menekan rasio Th1/Th2 tipe anti TSHR antibodi subklas IgG2a/IgG1 dan menekan produksi INF- γ oleh splenosit sebagai respon terhadap TSHR antigen.⁽⁴²⁾

Korelasi kadar TSH penderita Graves terhadap IL-4 sebelum terapi PTU didapatkan tidak bermakna ($p = 0,06$) dan kekuatan korelasi lemah ($r = 0,39$). Korelasi peningkatan kadar TSH terhadap penurunan IL-4 tidak bermakna ($p = 0,47$) dan kekuatan korelasi sangat lemah ($r = 0,15$). Hal ini sesuai dengan penelitian Adi H (2010), yang menunjukkan tidak ada korelasi yang bermakna antara kadar TSH dengan IL-4 pada penderita Graves. Penelitian Yamada dkk (2006) pada tirotoksikosis Graves mendapatkan kadar TSH yang rendah dan IL-4 yang meningkat, tetapi analisis uji statistik menunjukkan peningkatan kadar IL-4 dengan penurunan kadar TSH tidak berkorelasi bermakna.^(18,82)

5.4. Keterbatasan Penelitian

Untuk melihat perbaikan respon imunologis, sebaiknya penelitian dilakukan jangka panjang (12-18 bulan), karena dari hasil penelitian selama terapi inisial PTU 12 minggu belum terlihat perbaikan kadar IL-4 penderita Graves mencapai normal.

BAB VI

PENUTUP

6.1. Kesimpulan

- Terdapat penurunan kadar T3 dan T4 secara bermakna mencapai kadar normal dengan terapi inisial PTU pada penderita Graves.
- Terdapat penurunan yang bermakna pada sebagian besar IL-4 penderita Graves, tetapi belum mencapai kadar normal.
- Penurunan kadar T3, T4 dan peningkatan kadar TSH tidak berkorelasi dengan penurunan kadar IL-4 dalam darah pada penyakit Graves setelah terapi inisial PTU.
- Semakin besar kelenjar tiroid dan lamanya onset Graves, maka semakin kurang efektif pengobatan PTU dosis inisial untuk penurunan IL-4.

6.2. Saran

- Pemeriksaan IL-4 diperlukan pada penderita penyakit Graves.
- Perlu pemeriksaan IL-4 pada akhir terapi pemeliharaan untuk menilai hasil pengobatan PTU secara imunologis untuk kemungkinan pengobatan secara immunosupresif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Djokomoeljanto. Tirotoksikosis. Buku Ajar Tiroidologi klinik. Semarang. 2007: 217-73.
2. Metchick. LN, Carlone V, Haag.BL. Clinical review article: Thyrotoxicosis. hospital physician 2005: 46-56.
3. Weetman AP. Review articles; Medical progress: Graves' disease. The New England Journal of Medicine 2000; Okt 26: 1236-48.
4. Lauberg P, Bulow Pederson I, Knudsen N, et al. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. Thyroid 2001; 11:457-69.
5. Davis TS, Larsen PR. Thyrotoxicosis. Williams textbook of endocrinology Philadelphia. 2003; 10: 379.
6. Shabab. A. Hipertiroidisme dalam Kehamilan dalam Media Informasi Kesehatan dan Kedokteran. Bagian Ilmu Penyakit dalam FK UNSRI/ RSMH Palembang. 2009.
7. Suastika K. Manifestasi klinik penyakit Graves dalam Naskah Lengkap Simposium Nasional V Penyakit Kelenjar Tiroid. Semarang 2009: 51-61.
8. Baratawidjaja K.G. Sistem imun spesifik dalam Imunologi Dasar. FKUI Jakarta. 2006; 7: 50-64.
9. Yamada T, Sato A, Komiya I et al. An elevation of serum immunoglobulin E profiles a new aspect of hyperthyroid Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2775-8.
10. Ward LS, Fernandes GA. Serum Cytokines levels in autoimmune and non-autoimmune hyperthyroid state. Braz J Med Biol Res 2000; 33 (1).
11. Mizokami T, Li AW, El-Kaissi S, Wall JR. Review: Stress and thyroid autoimmunity. Thyroid. 2004; 14 (12): 1047-55.
12. Jones. B M, Carol C.H. Kwok, Annie W.C. Kung. Effect of radioactive iodine therapy on cytokine production in Graves' disease: transient Increases in Interleukin-4 (IL-4), IL-6, IL-10, and tumor necrosis factor- α , with longer term increases in interferon- γ production. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1999; 84 (11): 4106-10.
13. Paschke R, Schuppert F, Taton M, Velu T. Intrathyroidal cytokine gene expression profiles in autoimmune thyroiditis . J Endocrinol 1994; 141: 309-15.
14. Roura-Mir C, Catalfamo M, Sospedra M, et al. Single cell analysis of intrathyroidal lymphocytes shows differential cytokine expression in Hashimoto's and Graves' disease. Eur J Immunol 1997; 12: 3290-302.
15. Heuer M, Aust G, Ode-Hakim S, Scherbaum WA. Different cytokine profiles in Graves' disease. Hashimoto's thyroiditis and nonautoimmune thyroid disorders determined by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). Thyroid 1996; 6: 97-106.
16. Guo J, Rapoport B, McLachlan SM. Cytokine profiles of in vivo activated thyroid-infiltrating T cell cloned in the presence or absence of interleukin 4. Autoimmunity 1997; 26: 103-10.

17. Aso Y, Matsura H, Momobayashi A et al. Profound reduction in T helper (Th) 1 lymphocytes in peripheral blood from patients with concurrent type 1 diabetes and Graves' disease. *Endocrine Journal* 2006; 53 (3): 377- 85.
18. Yamada T et al. Effect of methimazole treatment for 2 years on circulating IL-4, IgE, TBII and TSAb in patients with hyperthyroid Graves' diseases. *Journal Endocrinology* 2006; 53 (6): 783-8.
19. Ajjan RA, PF watson, AP Weetman. Cytokine and thyroid function. *Advances in Neuroimmunology* 1996;6: 359-86.
20. Nakamoto Y, Niki M, Watanabe, Iwatani Y. Increased in immunoglobulin G3-secreting cells in intractable Graves' disease. *Thyroid* 2003;13(4): 325-31.
21. Dharmana E. *Aspek Immunologik Autoimmune Thyroid Diseases*. Buku Ajar Tiroidologi klinik. Semarang. 2007: 53-63.
22. Fisfalen ME, Palmer EM, Van Seventer GA et al. M Thyrotropin-receptor and thyroid peroxidase-specific T cell clones and their cytokine profile in autoimmune thyroid disease.
23. Komiya I, Yamada T, Sato A, Kouki T, Nishimori T, Takasu N. Remission and recurrence of hyperthyroid Graves' disease during and after methimazole treatment when assessed by IgE and interleukin 13. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86 (8): 3540-4.
24. Hollowell JG, Staehling NW, Flander WD, et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489-99.
25. Ebringer A & Wilson C. HLA molecules, bacteria and autoimmunity. *Journal of Medical Microbiology* 2000; 49: 305- 11.
26. Peakman M and Vergani D. *Basic and clinical immunology*. Churchill Livingstone, London.1997: 191-3.
27. Bartalena L and Tanda ML. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2009; 360: 994-1002.
28. Capelli C, Gandossi E, Castellano M, Pizzorocarò C, Agosti B et al. Prognostic value of Thyrotropin Receptor Antibodies (TRAb) in Graves' disease: A 120 months prospective study. *Endocrine Journal* 2007; 54 (5): 713-20.
29. Abbas AK, Lichtman A. *Basic immunology functions and disorders of the immune system*. WB Saunders Company, Toronto. 2001 : 87-108.
30. Karras S, Tzotzas T, Krassas GE. Antithyroid drugs used in the treatment of hyperthyroidism during breast feeding. An update and new perspectives. *Hormones* 2009; 8(4): 254-7.
31. Djokomoeljanto R. *Kelenjar Tiroid, Hipotiroidisme dan Hipertiroidisme*. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III Edisi IV. FKUI. 2006: 1955-65
32. Fatourechì V, Ahmed DDF, Schwartz KM. Thyroid acropachy: Report of 40 patients treated at a single institution in a 26- years periode. *J Clin endocrinol Metab* 2002; 87: 5435-41.
33. McLachlan SM, Nagayama Y, Rapoport B. Insight into Graves' hyperthyroidism from animal models. *Endocrine Reviews* 2005; 26: 800-832.

34. Reid JR, Wheeler SF. Hypertiroidism: Diagnosis and treatment. University of Louisville of Medicine, Louisville, Kentucky. American family Physician 2005; 623-30.
35. Fisher JN. Management of thyrotoxicosis. Southern Medical Journal 2002; 95 (5):493-505.
36. Feliciano D V. Everything you wanted to know about Graves' disease. The American Journal of Surgery 1992; 164: 403-11.
37. Ginsberg J. Diagnosis and Management of Grave's Disease. Can Med Assoc J 2003; 168: 575-85.
38. Bartalena L and Tanda ML. Graves' Ophthalmopathy. N Engl J Med 2009; 360: 994-1002.
39. Humaidi MA. Serum cytokines levels in Graves' diseases. Saudi Medical Journal 2000; 21 (7): 639-44.
40. Beiling C, Shamli T, Boeglin WE, Douglas RS, Brash AR, smith TJ. Interleukin-4 induces 15-Lipoxygenase-1 expression in human orbital fibroblasts from patients with Graves' disease. The journal of biological chemistry. 2006; 281: 18296-306.
41. Sahin M, Endorgan MF, Endorgan G. Cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 polymorphisms in Turkish Graves' disease patients and association with probability of remission after antithyroid therapy. European Journal of Internal Medicine 2005; 16: 352-55.
42. Nagayama Y, Mizuguchi H, Hayakawa T et al. Prevention of autoantibody mediated Graves' like hyperthyroidism in mice with IL-4, th2 cytokine. The journal of immunology 2003;170:3552-7.
43. DeGroot LJ. Graves' diseases and manifestations of thyrotoxicosis. In the thyroid and its diseases 2007; chapter 10.
44. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. Invited Review: The Environment and autoimmune thyroid diseases. European journals of endocrinology 2004; 150: 605-18.
45. Aso Y, Matsuura H, Momobayashi et al. Profound reduction in T-helper (Th) 1 lymphocytes in peripheral blood from patients with concurrent type 1 diabetes and Graves' disease. Endocrine journal 2001;53 (5): 377-85.
46. Terme M, Tomasello E, Maruyama K et al. IL-4 confers NK stimulatory capacity to murine dendritic cells: a signaling pathway involving KARAP/DAP 12-triggering receptor expressed on myeloid cell 2 molecules. J immunol 2004;172(10): 5957-66.
47. Paraskevas F. *Effector mechanism in immunity*. In Wintrobe's clinical hematology 2004;11: 441-564.
48. Yoshikawa M, Nakajima T, Tsukidate T et al. TNF- α and IL-4 regulate expression of IL-13 receptor α 2 on human fibroblasts. Biochemical and biophysical research communications 2003;312:1248-55.
49. Cooper SC. Drug therapy Antithyroid Drugs. The New Journal of Medicine 2005 ; 352 (9) : 905-17.
50. Wilson R, Killop JH, Chopra M, Thomson JA. The effect of anti thyroid drugs on B and T cell activity in vitro. Clinical Endocrinology 2008; 28 (4): 389-97.

51. Bandyopadhyay U, Biswas K, Banerjee RK. Extrathyroidal action of antithyroid thioanamides. *Toxicology letters*. 2002; 128: 117-27.
52. Hartini S. Penyakit Graves pada kehamilan dalam Naskah lengkap simposium nasional V penyakit kelenjar tiroid. PB Perkeni. Kelompok Studi Tiroidologi Indonesia Perkeni Cabang Semarang 2009: 51-61.
53. Duarte CG, Georgina L, Santos D, Caleiro AE, Azzolini S, Isabel A. The effect of the antithyroid drug propylthiouracil on the alternative pathway of complement in rats. *International Journal of Immunology*. 2000; 22: 25-33.
54. Volpe R. The immunomodulatory effects of anti-thyroid drugs are mediated via actions on thyroid cells, affecting thyrocyte-immunocyte signalling: a review. *Curr Pharm* 2001; 7(6): 451-60
55. Romaldini J, Bromberg N, Rubens S et al. Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1982; 57 (3): 563-70.
56. Schussler-Fiorenza CM, Bruns CM, Chen H. The surgical management of Graves' disease. *Journal of surgical research*. 2006; 133: 207-14.
57. De Vries JE. The role of IL-13 and its receptor in allergy and inflammatory responses. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:165-9.
58. Itoh M, Uchimura K, Yamamoto K, Makino M, Imamura S, Kobayashi T, Fujiwara K, Kato T, Hayakawa N, Sawai Y, Nagasaka A, Iwase K, Nomura T, Hagino Y. Distinctive response of thyroid-infiltrating mononuclear cells to B cell activation through CD40 and interleukin-4 in Graves' patients. *Cytokine* 2002;19:107-14.
59. Cooper DS. Clinical perspective: Antithyroid drugs in management of patients with Graves' disease. An evidence-based approach to therapeutic controversies. *The journal of clinical Endocrinology and metabolism*. 2003; 88 (8): 3474-81.
60. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology* 2005; 153: 489-98.
61. Ross DS. Beta blockers in the treatment of hyperthyroidism. *Uptodate* 2011.1-2.
62. Norman J. Hyperthyroidism: Overactivity of the thyroid gland. Part 4: treatment options for hyperthyroidism. *Uptodate* 2010: 1-7.
63. Geffner D, Hersman JM. Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J med* 1992;93(1):61-8.
64. Zurawski G, de Vries JE. Interleukin 13, an interleukin 4-like cytokine that acts on monocytes and B cell, but not on T cell. *Immunol Today* 1994; 15: 19-26.
65. Fiske M, Campagna J, Conlisk C. Review: An examination of 131I dosages for treatment of Graves' disease. *Eukaryon*. 2008; 4: 48-49.
66. Weber KJ, Carmen C, Solorzano MD, Jane K, Lee MD, Michael J et al. Thyroidectomy remains an effective treatment option for Graves' disease. *The American journal of surgery*. 2006; 191: 400-5.

67. Thompson T. Pulse steroid treatment-Graves' disease. <http://www.ijdv.com/article.asp.1997:1-2>.
68. Bartalena L, Marcocci, Bogazzi F et al. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism 1989;321: 1349-52.
69. Prummel MF, Wilmar M, Wiersinga medical management of Graves' ophthalmopathy 2009; 5 (3):231-4.
70. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A et al 1989;321: 1353-9.
71. Karen AH, Johannes WA. Advance in the treatment of Graves' disease – a focus on rituximab touch briefing 2008: 107-9.
72. Mayo clinic. Trial of rituximab for Graves' ophthalmopathy 2008: 1-2.
73. Hasselbalch HC. B-cell depletion with rituximab -a targeted therapy for Graves' disease and autoimmune thyroiditis. Immunology Letters 2003; 88: 85-6.
74. Haemstra KA, Toes RE, Sepers J et al. Rituximab in relapsing Graves' disease, a phase II study. European journal of Endocrinology 2008; 159(5): 609-15.
75. Rodien P. Commentary: Rituximab in Graves' disease. European journal of Endocrinology 2008; 159: 515-6.
76. Sastroasmoro S, Ismael. Pemilihan subjek penelitian dalam Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis. 2010; 3: 78-90.
77. Greenspan FS and Baxter JD. Tirotoksikosis dalam endocrinologi dasar dan klinik 2000; 4.
78. McPee SJ, Bauer DC. Thyroid disease. In: a Lange medical book, Pathophysiology of disease an introduction to clinical medicine 2003;4.
79. Dahlan MP. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. 2009;4: 66-166.
80. Fisher JN. Management of thyrotoxicosis. Southern Medical Journal 2002; 95(5): 493-505.
81. Chistyakov DA, Savost'anov KV, Turakulov RI et al. Complex association analysis of Graves' disease using a set of polymorphic markers. Molecular Genetic and Metabolism 2000; 70: 214-8.
82. Hartono A. Tesis: Hubungan kadar interleukin-4 dengan Triiodotironin (T3), Tiroksin (T4) dan Tiroid Stimulating Hormon (TSH) serum pada penyakit Graves 2010: 1-78.
83. Asbiran N, Syahbuddin S, manaf A and Khamas R. Treatment For hyperthyroidism with I-131 in West Sumatera Indonesia. Dalam Naskah Lengkap Pertemuan Ilmiah Berkala III Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas RS Dr. M. Djamil Padang 2002: 59-67.
84. Ling C, Hong-qing W, Yan-yan Y, Jun L, Men W, Jie B et al. Comparison of Methimazole/Hydrocortisone Ointment with Graves Disease: A Prospective, Randomized, Open-Label, Parallel-Group, 18-Month Study. Current Therapeutic Research. 2008; 69 (4) :305-17.
85. Maanaf A. Abnormalitas Fungsi dan Morfologi Kelenjar Tiroid: Pendekatan Diagnostik dan Terapeutik. Dalam Naskah Lengkap Pertemuan Ilmiah

Berkala VII Ilmu Penyakit Dalam, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas RS Dr. M. Djamil Padang. 2006: 53-64.

86. Lee Y J, Huang C Y, Ting W H et al. Association of an IL-4 gene haplotype with Graves disease in children: experimental study and meta- analysis. *Human Immunology*. 2010: 1-5.
87. Chistyakov DA, Savost'anov KV, turakulov RI et al. Complex association analysis of Graves' disease using a set of polymorphic markers. *Molecular Genetic and Metabolism* 2000;70: 214-8.
88. Chul-Woo P, Seong-Suk H, Yang-Kyum K, Hee-Baeg C, Young-Sun H, Dong-Wook K et al. Polymorphisms of IL-1B, IL-1RN, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, and IFN- γ genes in the Korean population. *Human Immunology*. 2003; 64: 979-89.
89. Lauberg P. Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to consider the mechanism? *European Journal of endocrinology* 2008; 155: 783-6.
90. Komorowski J. Cytokines serum levels as the markers of thyroid activation in Graves' disease. *Immunology letters* 1998;60:143-8.

LEMBARAN INFORMASI PASIEN

Judul Penelitian

Peran Propiltiourasil Sebagai Terapi Inisial Terhadap Kadar T3, T4, TSH dan IL-4 Pada Penyakit Graves

Nama dokter peneliti : dr. Yulia marina

Sebelum saudara menyetujui untuk ikut serta pada penelitian ini, mohon untuk membaca dan memahami semua informasi yang ada dalam lembaran berikut ini. Bila ada sesuatu yang tidak dipahami atau bila saudara memerlukan informasi tambahan baik sebelum dan sesudah penelitian berlangsung, dapat segera meminta penjelasan lebih lanjut kepada dokter peneliti.

Latar belakang penelitian

Penyakit Graves merupakan penyakit autoimun dimana terbentuknya antibodi IgG yang mengikat dan mengaktifkan reseptor tirotropin (disebut *thyroid-stimulating antibodies* (TSAb) yang menyebabkan hipertrofi dan hiperplasia folikuler yang berakibat membesarnya kelenjar dan meningkatnya produksi hormon tiroid (T3 dan T4), selanjutnya diikuti pula oleh penurunan hormon TSH sebagai akibat mekanisme umpan balik. Dipihak lain terdapat pula respon imunologi yang berbeda antar satu dengan penderita lain yang bersifat individual yang berpengaruh terhadap tingkat sekresi hormon. Dalam perjalanannya, penyakit ini cenderung bersifat individual pula dalam hal respons terhadap pengobatan dan insidensi kekambuhan (relaps).

Pengobatan medikamentosa yang lazim digunakan adalah golongan tionamid terutama propiltiourasil (PTU). Khasiat PTU adalah menghalangi proses pembentukan hormon intratiroid dan mengurangi gangguan regulasi imun intratiroid serta perubahan T4

menjadi T3 di perifer. Tujuan utama dari pengobatan adalah mengupayakan keadaan hipertiroid menjadi eutiroid yang biasanya dibagi atas tahap inisial dan kemudian dilanjutkan dengan terapi pemeliharaan (menggunakan dosis obat yang lebih kecil), membutuhkan waktu yang cukup lama bervariasi 12- 18 bulan, bahkan ada yang seumur hidup.

Keberagaman respon imun yang bersifat individual pada penderita penyakit Graves tersebut mempengaruhi pengobatan dalam hal lamanya pemberian obat, baik itu tahap inisial maupun tahap pemeliharaan. Hasil yang paling diharapkan di akhir pengobatan adalah terjadinya remisi yang serentak dari aspek hormonal dan juga imunologis. Hasil yang ideal inilah yang diharapkan dalam tujuan utama pengobatan yaitu tercapainya remisi hormonal dan imunologis untuk jangka waktu yang lama.

Pengalaman sehari-hari dalam penanganan penyakit Graves, biasanya sulit untuk menetapkan secara tepat, bahkan dengan parameter hormonal sekalipun, kapan waktunya yang paling baik untuk menghentikan pengobatan. Proses imunologis dapat saja masih terus berlangsung pada saat kadar hormon dalam serum telah mencapai normal. Menghentikan pengobatan pada saat ini tentunya berisiko munculnya relaps dalam waktu singkat. Disamping itu, keuntungan lainnya mempertimbangkan aspek imunologi dalam penatalaksanaan penyakit Graves adalah dalam hal pemilihan modalitas terapi. Terapi radiasi ataupun bedah sebagai terapi pengganti medikamentosa, mungkin dapat lebih cepat diputuskan berdasarkan gambaran respons imunologis yang terlihat pada seorang penderita penyakit Graves. Misalnya dengan kadar petanda imunologis yang dari awal jauh di atas ambang normal, atau setelah menjalani terapi inisial ternyata tidak terdapat penurunan yang berarti dari petanda imunologis tersebut.

Untuk itulah diperkirakan bahwa respon imunologis pada penyakit Graves dengan petanda imunologi (IL-4 dalam penelitian ini) dalam serum, dapat berperan dalam penatalaksanaan penyakit ini lebih baik.

Tujuan Penelitian

Tujuan Umum:

Mengetahui apakah terapi inisial PTU pada penderita penyakit Graves baru dikenal akan memberikan respon hormonal dan imunologis secara bersamaan.

Tujuan Khusus:

- Mengetahui manfaat terapi inisial PTU terhadap penurunan kadar T3, T4 dan peningkatan kadar TSH pada penderita penyakit Graves baru dikenal.
- Mengetahui manfaat terapi inisial PTU terhadap kadar IL-4 pada penderita penyakit Graves baru dikenal.
- Apakah terdapat korelasi antara penurunan kadar T3, T4 dan peningkatan TSH dengan penurunan kadar IL-4 setelah terapi inisial PTU pada penderita penyakit Graves.

Cara : Bila saudara setuju ikut penelitian, anda akan dilakukan pemeriksaan klinis dan pemeriksaan darah.

Apa manfaat yang anda dapatkan dari penelitian ini?

Manfaat yang dapat saudara harapkan dari penelitian ini adalah saudara akan diperiksa respon hormonal (T3, T4 dan TSH) serta respon imunologis melalui pemeriksaan IL-4 dengan terapi PTU inisial selama 3 bulan dan mengetahui apakah perbaikan hormonal (kondisi eutiroid) yang diperoleh setelah terapi inisial PTU bersamaan dengan perbaikan imunologis, sehingga prognosis terapeutik bisa kita ramalkan.

Apa Risiko dan Efek yang Tidak Diharapkan Selama Penelitian Dilakukan

Efek samping bisa muncul pada beberapa pasien seperti reaksi alergi dimana pada kulit menimbulkan gatal sampai urtikaria, arthralgia, mual, agranulositosis, trombositopenia dan anemia aplasi, hepatitis immunoalergi.

Kondisi Keikutsertaan

Keikutsertaan saudara pada penelitian ini sepenuhnya bersifat sukarela. Saudara bebas menentukan ikut serta atau tidak. Keputusan saudara tidak akan mempengaruhi perawatan penyakit yang saudara terima dari dokter

Kerahasiaan

Identitas saudara dalam penelitian ini bersifat rahasia. Saudara setuju bahwa data-data tersebut dapat diperiksa oleh mereka yang terkait dalam penelitian ini sepengetahuan peneliti.

Siapa yang Harus Dihubungi Selama Penelitian ?

Jika anda memiliki pertanyaan, anda dapat menghubungi dokter peneliti yaitu :

Nama : Dr. YULIA MARINA

Kantor : Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUA /RS Dr. M. Djamil Padang (075137771)

Rumah : Jl. Siak Gang Setia No.5 Padang. HP 081977509675

**Persetujuan ikut Penelitian/ Tindakan Medis
(Informed Consent)**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama :

Umur :th

Jenis kelamin : Lk/Pr

Alamat :

Telepon :

Bukti diri/ KTP :

Dengan ini menyatakan dengan sesungguhnya telah memberikan

PERSETUJUAN

Untuk ikut penelitian ini dan dilakukan tindakan medis berupa.....

terhadap diri saya*/istri*/suami*/ibu saya* dengan

Nama :

Umur :th

Jenis kelamin : Lk/Pr

Alamat :

Bukti diri/ KTP :

Dirawat di :

No rekam medis:.....

Yang tujuan, sifat dan perlunya tindakan medis tersebut di atas, serta risiko yang dapat ditimbulkan telah cukup dijelaskan oleh dokter dan telah saya mengerti sepenuhnya.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan

Padang, Tanggal... Bulan.... Tahun 2010

Saksi I:
Suami/istri/ayah/keluarga*) penderita

Saya yang menyatakan
(Penderita)

.....
Tanda tangan dan nama jelas

.....
Tanda tangan dan nama jelas

Saksi II
(Perawat RS Dr. M. Djamil Padang)

.....
Tanda tangan dan nama jelas
Keterangan :*) coret yang tidak perlu

STATUS PENELITIAN

Peran Propiltiourasil Sebagai Terapi Inisial Terhadap Kadar T3, T4, TSH dan IL-4 Pada Penyakit Graves

DATA DASAR

1. No :
2. Nama :
3. Jenis Kelamin : lk / Pr
4. Umur :th
5. Alamat :
6. Pekerjaan :

Anamnesis :

1. Apakah ada riwayat penyakit gondok sebelumnya?
2. Apakah ada riwayat menderita penyakit alergi/ Asma?
3. Apakah ada riwayat menderita penyakit jantung?
4. Apakah ada riwayat sakit kuning?
5. Apakah ada riwayat menderita penyakit kencing manis?
6. Apakah ada riwayat sakit reumatik arthritis
7. Apakah ada riwayat sakit SLE?

Pemeriksaan Fisik:

1. Berat badan (kg)
2. Frekuensi nadi (takikardi)
3. Mata (tanda-tanda optalmopati)
4. Kelenjar gondok (struma difusa)
5. Kulit (dermopati)
6. Ekstremitas atas (*fine tremor*)

Pemeriksaan laboratorium:

1. Kadar T3, T4, TSH
2. Kadar IL-4

Pemeriksaan Radiologi:

1. USG tiroid
2. Skintigrafi tiroid

STRUKTUR ORGANISASI PENELITIAN

- Pelindung** : Prof.Dr.dr.Asman Manaf, SpPD-KEMD
Prof.Dr.dr.Nasrul Zubir, SpPD-KGEH, FINASIM
- Pembimbing** : 1. Prof.Dr.dr.Asman Manaf, SpPD-KEMD
2. dr. Raveinal SpPD
3. dr. Eva Decroli SpPD-KEMD, FINASIM
- Konsultan statistik** : Dr. dr. Rizanda Mahmud, MKes
- Peneliti utama** : dr. Yulia Marina
- Tim Peneliti** : dr. Tuti Prihandani, SpPK dan petugas Labkesda Gunung Pangilun
dr. Mukhyarjon (Residen interne)
dr. Yuli Cardo Ardiles (Residen interne)
dr. Widya Safitri (residen interne)
Adi Hartono (Analisis Biomed) *
Lailan Sari, S. SiT (Analisis RS Dr. M. Djamil Padang)
Busniwerti (Perawat poli penyakit dalam)
- Berkolaborasi Dengan :**
- Laboratorium Serologi RS.Dr. M. Djamil Padang
 - Laboratorium Serologi Labkesda Gunung Pangilun Padang

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Yulia Marina

Status : Peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unand / RS Dr.M.Djamil Padang

Menyatakan bahwa saya bersedia menyerahkan hasil penelitian saya kepada Komite Etik RS.dr.M.Djamil Padang setelah penelitian saya selesai.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Padang, Oktober 2010

Saya yang menyatakan,

dr. Yulia Marina

Curriculum Vitae

Nama : dr. Yulia Marina
Jenis Kelamin : Perempuan
Tempat/Tgl Lahir : Padang / 30 Januari 1975
Alamat : Jl. Siak Gang Setia No 5 Padang
Agama : Islam
Negeri Asal : Sungai Limau – Pariaman, SUMBAR
Status Perkawinan : Kawin
Nama Suami : Novendra SH
Nama Anak : -
Nama Orang Tua : . Ayah : Drs. H. Razali Akbar
Ibu : Hj. Bomar Elmi
Riwayat Pendidikan : SD Negeri 21 Padang
SMP Negeri 7 Padang
SMA Negeri 2 Padang
S1 - Fakultas Kedokteran Unand Padang
Riwayat Pekerjaan : 1. Dokter PTT di Puskesmas Malingping, Lebak, Banten
2. Dokter RS. Yos Sudarso Padang

TABEL INDUK

No	Nama	umur (th)	jenis kelamin	ukuran kel	Merokok	Riw keluarga	Lama Graves	takikardi	oftalmopati	struma difusa	dermopati	USG tiroid	Skintigrafi tiro	BB awal	BB akhir	TB	IMT awal
1	Nur	43	2	3	0	0	60	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa	struma difusa	51	52	148	23,
2	Naz	42	2	2	0	0	1	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa	struma difusa	48	52	154	20,
3	Erl	31	2	3	0	0	12	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa	struma difusa	70	75	165	25,
4	Fir	28	1	2	1	0	12	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa	struma difusa	50	55	165	18,3
5	Mas	27	2	2	0	0	1	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa	struma difusa	42	47	147	19,4
6	Zai	34	1	2	1	1	12	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa	struma difusa	50	56	162	19,0
7	Osm	36	1	2	1	0	4.8	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa	struma difusa	45	50	160	17,5
8	Dar	48	2	2	0	0	2	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa	struma difusa	55	60	155	22,8
9	Darw	54	2	3	0	0	12	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa	struma difusa	50	56	156	20,5
10	Mun	52	1	1	1	0	60	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa	struma difusa	55	62	163	20,7
11	Sya	55	2	2	0	1	4.8	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa	struma difusa	48	54	154	20,2
12	Zul	17	2	2	0	0	3	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa	struma difusa	45	49	157	18,2
13	Asn	60	2	3	0	0	4	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa	struma difusa	40	42	158	16,0
14	Syam	53	2	3	0	0	3	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa	struma difusa	48	55	156	19,7
15	Nurl	64	2	3	0	0	12	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa	struma difusa	64	71	155	26,6
16	Ermi	49	2	2	0	0	3	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa		48	54	156	19,7
17	Del	16	1	2	0	0	2	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa		48	53	160	18,7
18	Ray	19	2	1	0	1	1	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa		38	42	154	16,0
19	Enl	32	2	2	0	0	1	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa		55	60	160	21,4
20	Yan	49	1	3	1	0	24	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa		52	57	162	19,8
21	Sin	85	2	2	0	0	480	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa		40	41	145	19,0
22	Tri	27	2	2	0	0	1	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa		48	54	152	20,7
23	Rin	25	2	3	0	0	36	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa		39	42	148	17,8
24	Marn	39	2	2	0	0	1	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa		50	56	157	20,2
25	Fad	17	1	1	0	0	0.5	ada	ada	ada	tidak ada	struma difusa	struma difusa	45	52	156	15,9

Keterangan:

Lama Graves : (bulan)

jenis kelamin : 1. laki-laki 2. perempuan

riwayat merokok : 0 = tidak merokok, 1 = merokok

riwayat keluarga : 0 = tidak ada, 1 = ada

Ukuran kelenjar gondok: Grade 1 = 1 = tidak terlihat tapi teraba dengan posisi kepala ditengadahkan

Grade 2 = 2 = kelenjar gondok terlihat pada posisi biasa

Grade 3 = 3 = kelenjar gondok terlihat dari jauh

TABEL INDUK

No	Nama	umur (th)	jenis kelamin	T3aw	T4aw	TSHaw	IL-4aw	T3ak	T4ak	TSHak	IL-4ak	$\Delta T3$	$\Delta T4$	ΔTSH	$\Delta IL-4$
1	Nur	43	2	5.75	320	0.03	8	3.1	178.01	0.05	27.8	2.63	141.99	0.02	19.8
2	Naz	42	2	4.71	243	0.021	7	1.57	52.43	8.11	13.3	3.14	190.57	8.089	6.3
3	Erl	31	2	8.64	320	0.05	16	2.5	55.12	0.015	14.7	6.14	264.88	0.035	1.3
4	Fir	28	1	3.8	111.8	0.005	8	2.17	44.2	31.65	12.7	1.63	67.6	31.645	4.7
5	Mas	27	2	5.07	320	0.022	21	1.06	52.63	0.852	16.5	4.01	267.37	0.83	4.5
6	Zai	34	1	6.51	320	0.032	14	3.01	88.07	0.02	8.3	3.5	231.93	0.012	5.7
7	Osm	36	1	6.2	320.2	0.145	19	1.13	118.5	0.84	11.5	5.07	201.7	0.695	7.5
8	Dar	48	2	6.51	313.28	0.031	41	3.1	100.5	0.05	18.1	3.41	212.78	0.019	22.9
9	Darw	54	2	4.07	196.3	0.01	7	2.33	125.4	0.028	13.3	1.74	70.9	0.018	6.3
10	Mun	52	1	3.5	187	0.05	21	1.55	80.21	0.038	16.5	1.95	106.79	0.012	4.5
11	Sya	55	2	6.51	269.3	0.05	82	0.806	4.54	2.63	15.09	5.704	264.76	2.58	66.91
12	Zul	17	2	10	320	0.011	58	2.84	166.3	0.039	15.48	7.16	153.7	0.028	42.52
13	Asn	60	2	6.4	320	0.032	23.2	2.13	108.1	0.017	13.1	4.27	211.9	0.015	10.1
14	Syam	53	2	10	320	0.013	9.7	1.52	4.46	0.4	6.62	8.48	315.54	0.387	3.08
15	Nurl	64	2	10	320	0.006	14.1	2.65	53.26	0.005	16.7	7.35	266.74	0.001	2.6
16	Ermi	49	2	4.93	212	0.018	12.7	1.65	75	5.28	12.7	3.28	137	5.262	0
17	Del	16	1	6.98	220.2	0.024	17.5	3.1	112	0.774	12.1	3.88	108.2	0.75	5.4
18	Ray	19	2	4.662	21.35	0.005	16.7	1.25	2.38	0.6	2.4	3.412	18.97	0.595	14.3
19	Eni	32	2	4.29	311.3	0.014	19.9	2.09	149.8	0.005	7.3	2.2	161.5	0.009	12.6
20	Yan	49	1	3.83	287.1	0.012	11.9	1.38	109.6	0.005	14.69	2.45	177.5	0.007	2.78
21	Sin	85	2	2.07	187.9	0.029	26.6	0.711	64.53	0.48	11.5	1.359	123.37	0.451	15.1
22	Tri	27	2	5.03	202.3	0.007	17.9	2.13	108.1	0.01	10.9	2.9	94.2	0.003	7
23	Rin	25	2	10	318.1	0.01	20.05	1.51	18.84	0.05	17.27	8.49	299.26	0.04	2.78
24	Marn	39	2	4.54	248.6	0.05	33.8	2.38	113.5	1.2	11.1	2.16	135.1	1.15	22.7
25	Fad	17	1	3.91	296.1	0.05	17	1.17	7.88	1.99	12.51	2.74	288.22	1.94	4.49



DEPARTEMEN KESEHATAN RI
BLU RS. DR. M. JAMIL PADANG
PANITIA ETIK PENELITIAN KESEHATAN
Alamat : Jl. Perintis Kemerdekaan Padang 25127

Nomor :

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
ETHICAL CLEARANCE

Panitia etik penelitian BLU RSUP Dr. M. Djamil Padang dalam upaya melindungi hak azazi dan kesejahteraan subjek penelitian kedokteran telah mengkaji dengan teliti proposal dengan judul

The committee of the medical research ethics of the Dr. M. Djamil Hospital with regards of the protection of human rights and welfare of subjects in medical research has carefully review the proposal entitle :

Peran Propiltiourasil Sebagai Terapi Inisial Terhadap Kadar T3,T4,TSH dan IL-4 Pada Penyakit Graves

Nama peneliti utama : Yulia Marina
Name of the principal investigator

Nama institusi : PPDS Ilmu Penyakit Dalam
Name of the institution FK Unand

Telah menyetujui proposal tersebut diatas
Approved the above mentioned proposal

Padang, 28 Oktober 2010
Ketua,
Chairman

Dr. H. Darwin Amir, SpS(K)
NIP : 194811201978071001

2.9.3. Yodium.....	52
2.9.4. Yodium radioaktif.....	52
2.9.5. Pembedahan.....	53
2.9.6. Peranan obat immunosupresif dan immunomodulator pada Penyakit Graves.....	55
2.10. Penyakit-penyakit alergi pada pasien-pasien dengan penyakit Graves.....	58
2.11. Prognosis dan <i>follow up</i>	58
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	59
3.1. Disain Penelitian	59
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	60
3.3. Populasi, sampel, besar sampel dan teknik pengambilan sampel .	60
3.3.1. Populasi penelitian.....	60
3.3.2. Sampel penelitian.....	60
3.3.2. Besar sampel	60
3.3.4. Teknik pengambilan sampel.....	61
3.4. Pengobatan selama penelitian.....	61
3.5. Klasifikasi variabel dan definisi operasional variabel.....	61
3.5.1. Klasifikasi variabel.....	61
3.5.2. Definisi operasional variabel.....	61
3.6. Kriteria sampel.....	63
3.6.1. Kriteria inklusi	63
3.6.2. Kriteria ekslusi	64
3.7. Bahan dan instrumen penelitian.....	64
3.7.1. Bahan yang diperlukan untuk penelitian.....	64